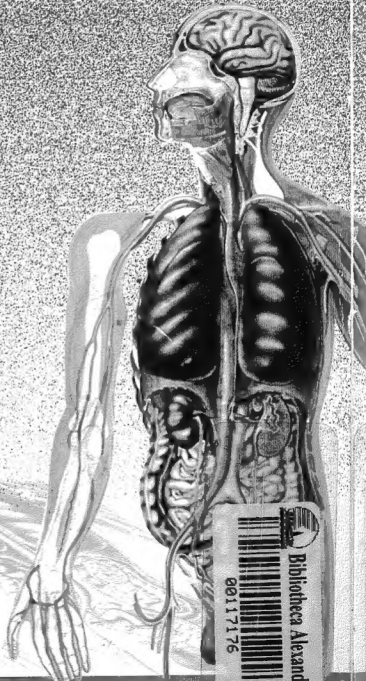


السموم والملوثات البيئية

البيئية واستجابة الجهاز التناسلي والبولي لهما

د. فتحي عبد العزيز عفيفي

د. عصمت محمد كامل



دار النشر والتوزيع

السموم والملوثات البيئية

الحبيبات الدقيقة واستجابة الجهاز التناسلي والبولي لصما

السموم والملوثات البيئية

الديناميكية واستجابة الجهاز التناسلي والبولي لهما

تأليف

أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

أ.د. عصمت محمد كامل

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

دار الفجر للنشر والتوزيع

رقم الإيداع
99/17818
الترقيم الدولي I.S.B.N.
977-5499-60-7

حقوق النشر
الطبعة الأولى 2000
جميع الحقوق محفوظة للناشر

دار الفجر للنشر والتوزيع
4 شارع هاشم الأشقر - النهضة الجديدة - القاهرة
تليفون : 2944119 (00202)
فاكس : 2944094 (00202)

لا يجوز نشر أي جزء من الكتاب أو اختزان مادته بطريقة الاسترجاع أو نقله على أي نحو أو بأي طريقة سواء كانت إلكترونية أو ميكانيكية أو بخلاف ذلك إلا بموافقة الناشر على هذا كتابة ومقما .

١	محتويات الكتاب:
٣	مقدمة
٥	الباب الأول : البيولوجية التناسلية العامة نشأة الجهاز البول تناسلي (النسل الطبيعي)
٣٥	الباب الثاني : التحول الحيوي
٤٧	الباب الثالث : آليات فعل السموم والملوثات البيئية علي الجهاز التناسلي وسبل التخلص من السموم والملوثات المرتبطة بالجنس
٧١	الباب الرابع : المشيمة و النقل المشيمي
٨٥	الباب الخامس : الإنتقال عبر المشيمة و التمثيل الغذائي وسمية المعادن
١٣١	الباب السادس : إختبار الكفاءة التناسلية
١٥١	الباب السابع : السموم والملوثات البيئية المطفرة وتكوين الطفرات
١٧٧	الباب الثامن : السموم والملوثات البيئية المشوهة وتكوين التشوهات

٢١٩	الباب التاسع { : السموم و الملوثات البيئية المسرطنة وتكوين السرطانات
٢٧٧	الباب العاشر / : المعقمات الكيماوية والسموم والملوثات البيئية المعقمة
٣٢١	الباب الحادي عشر : الإخراج وصور المواد الإخراجية
٣٣٩	الباب الثاني عشر / : النفاذية والإمتصاص للسموم والملوثات البيئية في المناطق التشريحية بالجهاز البولي
٣٧١	الباب الثالث عشر / : إستجابة الكلي للسموم والملوثات البيئية
٣٩١	الباب الرابع عشر : طرق تخلص أخرى من السموم والملوثات البيئية غير طريق الكلي
٤٠١	الباب الخامس عشر :/تقييم وظائف الكلي
٤٠٧	مصطلحات
٤٢٣	المراجع

مقدمه:

منذ قديم الزمان والإنسان يواجه خلاصيات السموم من بعض النباتات والحيوانات فحقيقة الأمر فإن المواد السامة موجودة طبيعيا في البيئة منذ الأزل. والإنسان الذي يعيش في إتصال دائم مع الطبيعة مثل قبائل الهنود والأفارقة والأسويون لديهم المعرفة التامة بمثل تلك النباتات والحيوانات السامة وما زالوا يستعملونها في مجال واسع في حياتهم اليومية مثل تسميم رؤوس السهام والحرايب أثناء صيد الحيوانات أو أثناء صيد الأسماك وفي أعمال السحر علاوة على الإستخدامات الطبية .

وكانت أول وثيقة وصفت السموم بواسطة قنعاء المصريين والذين كانت لديهم المعرفة المكثفة الواسعة عن السموم وكيفية الوقاية من المنتجات الطبيعية السامة سواء أكانت نباتية أو حيوانية والمشاكل ذات الإتصال الوثيق بصفات هذه المواد والتي لها علاقة وثيقة بالإنسان منذ نشأته ، وفي العصر الحديث ظهر تقدما محسوسا في علم السموم ليس فقط من حيث الأعداد الكبيرة للمواد السامة المخلقة الجيدة فحسب ولكن أيضا من حيث المعرفة العميقة بالمخاطر الناجمة عنها لصاية الإنسان وبيئته منها ومن هنا وجب تكاتف العلوم الأساسية كالكيمياء والبيولوجي والطب لتفهم مجالات علم السموم وتأثيراتها السامة وسلوكها في البيئة ودخل الكتلة الحية .

ويتجدد الحياة وإستمراريتها والتي خلالها تعرض الإنسان لكثير من الأمراض المخيفة فكان دائما ميلاد الأطفال المشوهة ملادة حية خاصة وحزينة حيث كانت هذه الخصوصية الحزينة خاصة بالوالدين ولكن الدراسات التجريبية لعلم التشوهات والذي قد بدأ في الثلاثينات وتقدم بسرعة فائقة لما أحنته مادة الثاليدوميد وغيرها في تشوه الأطفال حديثي الولادة في المستشفيات حيث أشار تقرير معهد السرطان لأصابع الإتهام لكثير من العقاقير والمواد الكيميائية المستخدمة في الصناعة والمبيدات خاصة مبيدات الحشائش والتي أستخدمها الجيش الأمريكي في غابات فيتنام لتجريدتها من الأوراق ليسهل رؤية تحركاتهم (2,4,5-D) .

ولقد بات واضحاً في بداية السبعينات أن الأفراد المعرضون للكيماويات المحنّنة للطفرات نتيجة تغيرات وراثية تنتقل من الجيل المعرض للجيل الذي يليه وأن حوالي ٦٠-٩٠% من الكيماويات المسببة للمسرطان هي أيضاً مسببة للطفرات وعليه فإن عملية تكوين الطفرات أصبحت ركناً هاماً في أبحاث السموم فمرض السرطان يتواجد منذ نشأة الكائنات عديدة الخلايا والذي تزايد الآن نتيجة الضغط الطفري .

ولقد روعي في أبواب هذا الكتاب تغطية البيولوجية التناسلية ونشأة الجهاز البولي تناسلي بشيء من التوضيح المختصر والتحول الحيوي وآليات فعل السموم والملوثات البيئية عليه وسبل التخلص منها . كذلك تعرضت أبواب للكتاب إلى المشيمة والنقل المشيمي والانتقال عبر المشيمة والتمثيل وسمية المعادن لها وبالتالي إختبار الكفاءة التناسلية . كذلك تعرض الكتاب في أبوابه إلى السموم والملوثات البيئية المطفصرة والمشوهة والمسرطنة والمعقمة وكيفية تكوين الطفرات والتشوهات والسرطانات .

ولقد شملت أبوابه أيضاً الإخراج وصور الصواد الإخراجية والنفازية والإمتصاص للسموم والملوثات البيئية بالمناطق التشريحية المختلفة بالجهاز البولي وإستجابة الكلي لها وطرق التخلص منها ثم تقييم لوظائف الكلي المعرضة للسموم والملوثات البيئية .

والله نسأل أن يكون جهداً وإضافة ينتفع بها في هذا المجال

والله ولي التوفيق

الباب الأول

البيولوجية التناسلية العامة
نشأة الجهاز البولي و التناسلي
(النسل الطبيعي)

ينشأ الجهاز البولي من طبقة الميزودرم الوسطية (Intermediate Mesoderm) و التي تشغل موقع جانبي للأورطي و بالجانب المقابل لنشأة العمود الفقري و عضلاته ، وتتطور ثلاثة أنظمة كلوية متداخلة في تتابع سريع وتظهر في القحفى الخيلى (Cranio caudal progression) في الحافة الميزودرمية الوسطية في المدة بين الأسبوع الثالث و الرابع من مدة الحمل (Gestation) وتحول إلى طلائع الكلى الأولية (Pronephros) ولها أيضا أهميتها القليلة .

ويتميز ظهور الكلى الوسطية (Mesonephros) بوجود كبسولة بومان مفردة بكل حلقة (Boman's capsule) وترتقى بعد ذلك لتكون أنبوبة إخراج وقناة لجميع طويلة وقناة نفرودية وسطية .

وتغلق قناة الكلى الوسطية (Mesonephros duct) في بداية نهايتها قريباً من المرزق : المجمع (Cloaca) ثم ترتبط بعد ذلك وينشأ برعم الحالب (Uretic bud) من قناة الكلى الوسطية عند مدخلها للمجمع وهنا تتخلل الحافة الميزودرمية الوسطية وتتكون الكلى الخلفية (Metanephros) و التي تتميز أو تتكشف فيما بعد إلى الكلية ، شكل رقم (١-١) .

وتضفي براعم الحالب زيادة في معدل نظام التجمع ، بينما تكون الكلى الخلفية : ميتا نفرو (Metanephro) نظام الترشيح حيث تحدث هذه التغيرات بين الأسبوع السابع و العاشر و تصل لأقصى كفايتها في النصف الأخير من الحمل .

وتتفصل القناة البولية في الأسبوع السابع من الحمل عن التجويف البول تناسلي (Urogenital sinus) من قناة اللا مستقيم (Anorectal canal) في الأسبوع السابع و هنا يكون التجويف البول مهبطي تطور أكثر و تحول إلى المثانة (Bladder) في حين أن تركيبة الجزء الحوضي من التجويف البول تناسلي يحدد في النهاية نوع جنس الجنين المنتظر (waits fetus) .

أما الجهاز التناسلي (Genital system) فتتكمّل طلائع الخلايا الجرثومية : المنشئة (Primordial germ cells) بالإتمان خلال الأسبوع السادس وتبدأ هجرتها من كيس المح (Yolk sac) إلى داخل الحافة التناسلية وتكون خلايا منسل : جونات (Gonads) وفي نفس الوقت فإن زوج من القنوات التناسلية تتكمّل ويكون الجنين في حالة ثنائية الجنس (غير مميزة) وتكون قناة الكلى الوسطية قناة وولف (Wolffian duct) وتكون قريبة من خلايا المبايض و تنفخد في التجويف البولي تناسلي فتصبح حجرة لتكوين القناة التناسلية الرئيسية بالذكر والقناة الجار كلى الوسطية : باراميزونفرية : قناة مولر (Mullerian duct) و التي تنشأ منها قناتي المبيض والمهبل و التي تكون قريبة من المناسل : الجونات المتطورة.

و اعتمادا على نوع الجنين سيكتمل لإحدى هذين النظامين تطوره بينما يختفي الآخر كلية :

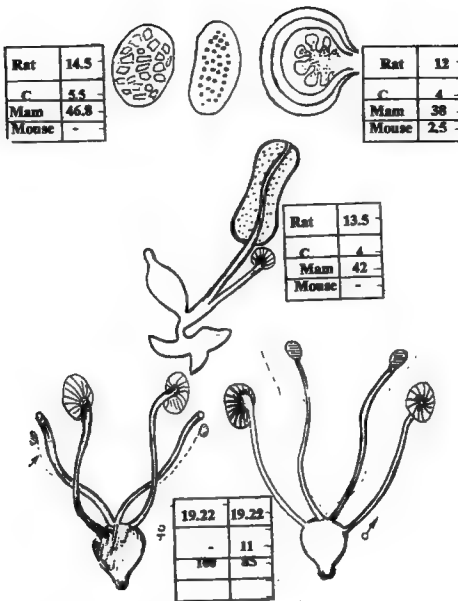
- ففي حالة الجنين الذكر تختفي قناة مولر (Mullerian duct) وتتطور قناة وولف : الكلى الوسطية (Mesonephrous) إلى مكوناتها العديدة : الطبقة الخارجية للسربخ (Epididymous) والأوعية المنوية (Seminal vesicles) والقنوات المصدرة .

- أما في حالة الجنين الأنثوي تختفي قناة الكلى الوسطية : الميزونفرو (Mesonephro) كلية في الغالب ، بينما قناة الجار كلى الوسطية : الباراميزونفرو (Parameso nephro) تتميز إلى قناة المبيض (Oviduct) وفتحة (Ostium) وجسم (Corpus) وعنق (Cervix) الرحم .

وفي نهاية الأسبوع السادس تكون الأعضاء التناسلية الخارجية بالذكر والأنثى معروفة تماما :

- وخلال الأسبوع السابع فإن ثانيا المرزق (Cloacal folds) تنقسم بواسطة حاجز البول المستقيم (Urorectal septum) إلى ثنيات المستقيم (Anal folds) و ثنيات المجرى البولي (Urethral folds) .

- وبالأنثى تتضخم الأنياب التناسلية قليلا لتصبح البظر (Clitoris) و ثناياها ، أما ثنائي المجرى البولي فلا ترتبط وتصبح الشفاه الصغرى (Labia minora) بينما التناسلية (Genital) تنتفخ وتتضخم وتصبح الشفاه الكبرى (Labia majora) .



شكل رقم (١-١): تطور الجهاز التناسلي وتكوين الأعضاء التناسلية
بالإنسان والفئران بنوعيهما على أساس عمر
الإخصاب وعمر التحضين بالأيام .

أما التجويف البول تناسلي فيتطور قليلا ليكون مجرى الحالب (Urethra) والذهليز (Ventrilia) .
وفي الأسبوع التاسع يبدأ المهبل (Vagina) في التطور من ذلك الجزء من التجويف البولي تناسلي بمنطقة الكلى الوسطية الخلفية : ميتا ميزونفرو و تعرف بالقناة المتحدة الجار كلوية الوسطية (Fused paramesonephric duct).
وفي الشهر الخامس فإن المهبل يبدأ في التكوين كقناة ويبقى منفصلا عن التجويف البول تناسلي بواسطة (Laymen) .

وبالذكر تستطيل الأنبوبة التناسلية (Genetal tubercle) خلال العضو التناسلي الذكري (Phallus) معطية ثنايا المجرى البولي (Urethral folds) في تجويف بولي طولي و الذي يندمج بعد ذلك .
وفي نهاية الشهر الثالث يتكون جزء من القضيب (Penile portion) لمجرى البول وجزء من حوض (Pelvic) التجويف البولي يصبح اليروستاتا وأغشية مجرى البول . وتتفتح الأجزاء التناسلية لتكوين الصفن (Scrotum) و الذي يعد بعد ذلك لنزول الخصيتين (Testes) أثناء الشهر الثالث ولكن لا يكتمل نزولها بكيس الصفن حتى الشهر السابع.

تكوين الجاميطات (Gametogenesis)

يعد منشأ الجاميطات هو الحافة الجرثومية (Germinal ridge) حيث تكفل خلايا التحييات الأولية في عدد من عمليات التكشف أو التميز (Differentiation) . و تتضمن عملية تكوين الجاميطات ثلاثة أطوار هي :

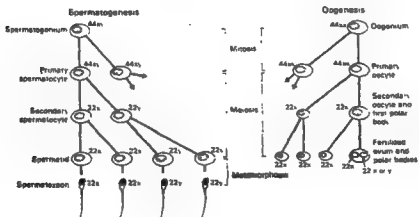
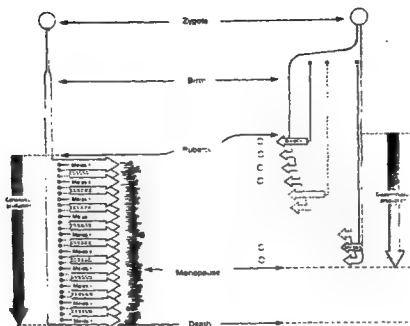
١. طور فترة النضوء :التزايد (Proliferation phase) :
حيث تنقسم خلالها الخلايا الجرثومية الأولية بشكل متكرر ومتزايد وسريع .
٢. طور فترة النمو : (Growth period) :
ويتيميز بكون حجم الخلايا الناتجة من الإنقسام السريع .

٣. طور فترة النضج أو البلوغ (Maturation period) :
وتتحدد بإثنين من الإنقسامات والتي تتضمن تغيرات نووية في النواة
أساسا.

فطائع الخلايا الجرثومية الأولية: المنتشرة (Perimordial germ cell) تكون
موجودة في الجنين مبكرا وبعد شهر من أول يوم لأخر دورة شهرية
(Menstruation) وتنشأ من كيس المح (Yolk sac) خارج الجنين وتهاجر كما
هي في مراحلها الأولية الغير متكشفة لمناسل (الجوناد: Gonads) المبايض
وخلال فترة الجنين (Fetal period) فإن فطائع الخلايا الجرثومية تتكشف الى
خلية البويضة (Oocyte) أو الى أمهات المنى (Spermatogonia) .
وتبقى خلية البويضة في مرحلة راحة (Resting stage) في الانقسام
الاختزالي (Meiosis) والتي لاتستمر كثيرا بعد الميلاد وقبل التبويض بفترة
قصيرة ، حيث يكتمل الانقسام الاختزالي بعد الإخصاب بأنفجار الخلية
القطبية الثابتة وهنا فإن الخلية الجرثومية الأنثوية تتكون خلال فترة قبل
الولادة (Prenatal) ، شكل رقم (١-٢) .

وبعد الميلاد لا تتكون خلايا جرثومية جديدة . وتتأخر فترة حياة حوالي
٤٠٠ بويضة والتي تأخذ جزء من التبويض (Ovaluation) من لحظة
تكوينها وحتى على الأقل البلوغ (Puberty) .
أما خلايا أمهات المنى الجنينية يزداد عددها بشدة ولا يحدث إنقسام
إختزالي حتى الميلاد . وحقيقة فالإنقسام الاختزالي لا يبدأ حتى عند البلوغ ،
ومن البلوغ فإن المنى تتكون باستمرار .

وبعد الإخصاب فإن البويضة (Ovum) و بإحدى الحيوانات المنوية (Spermatozon)
في قناة المبيض ويبدأ الانقسام الخلوي وتنقل البلاستوسيت
لتجويف الرحم (Uterine cavity) وأثناء ذلك فإن الهرمونات تجهز مخاطية
الرحم لغرس الجنين (Implantation) وبعدها (Nidation) يتكون قرص
جنيني ثنائي (Bilaminar embryonic disc) وتبدأ عمليات تكوين الجنين
(Embryogenesis) وخلال سبعة أسابيع تالية تحدث عدة إنقسامات خلوية
وبطريقة متسقة وبعناية وتكون هذه هي فترة التزايد (Proliferation) والهجرة
والتكشف وبروجرام موت الخلية .



شكل رقم (٢-١) : مراحل تكوين الجاميطات

وهذه العمليات تؤكد تكوين الأنسجة والأعضاء تبعاً لبروجرام تناسلي (Genetically) يقود لوقت الإخصاب وهذه الفترة تسمى بفترة تكوين الأعضاء (Organogenesis) وتتميز بسرعة الانقسام الخلوي .

وخلال المراحل الأخيرة لتكوين الأعضاء فإن عمليات معقدة لهجرة الخلية وتكوين النمط (Pattern) والنمو لمجموعة من الخلايا المكتشفة الأخرى تأخذ مكانها وفي النهاية تتطور مورفولوجية وظائف الأعضاء في مراحل مختلفة خلال سبعة شهور وهي مدة التطور الجنيني (Fetal development) والتي تمتد لعدة أعضاء بعد الميلاد .

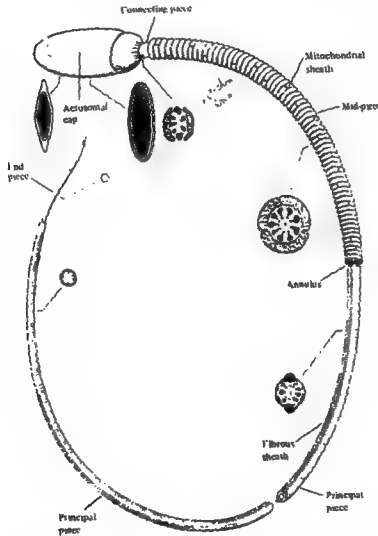
أما فترة التكيف بعد الولادة (Postnatal) فينجز فيها الانتقال من الرحم (Intrauterine) إلى خارج الرحم (Extra uterine) و تتميز بتغيرات معقولة (النظام القلبي الوعائي وفسيولوجية التنفس) .

ونضج خلية البويضة (Oocyte) يحدث أساساً قبل الميلاد ، لذلك فتكوين أمهات البيض (Oogenesis) حدث مختصر في الحياة بعد الولادة مقارنة بتكوين الحيوان المنوي ، ففي الذكور فإن سلالة طلائع الخلية الجرثومية الأولية و خلية الغدة (Gonocyte) تظهر في مناسل الجنين (Gonade fetal) وتستمر خلال الحياة ضمن الرحم (Intrauterine) وتتحول خلية الغدة إلى أمهات المنى (Spermatogonia) للحياة بعد الولادة .

وينضج المبيض وظفياً في نهاية البلوغ ويجب أن تتطور الخلية الذكرية في مرحلة إضافية قبل أن تصبح حيوان منوي متحرك (Mobile) . أما تكوين الحيوانات المنوية (Spermatogenesis) فهي عملية فريدة سواء في توقيتها أو اتجاه مراحل تطورها من طلائع الخلية الجرثومية الأولية (Primordial cell) والمعروف خطواتها بدقة .

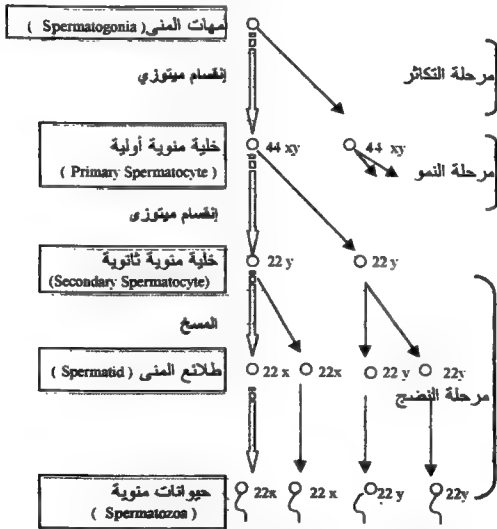
ويعد الحيوان المنوي من أصغر الخلايا بجسم الإنسان طوله ٥٠ ميكرومتر تقريباً (نصف قطر البويضة في المبيض) ، شكل رقم (١-٣) وله رأس وقطعة وسطية وذيل والتي تتناسب على الترتيب مع الوظائف الخاصة به (النشاط والوراثة و عمليات التمثيل والحركة) . ودورات البلوغ (Neatly coordinate) بمراحلها المنفصلة يمكن تعريفها

بدقة و بطرق هستولوجية بسيطة وبالرغم من أنه تم التعرف على عدة أنواع مختلفة من الخلايا فإنه يكفي الباحث في علم السممية (Toxicology) التمييز بين أمهات المنى (Spermatogonia) والخلايا المنوية (Spermatocytes) والطلائع المنوية (Spermatid) والحيوان المنوي الناضج (Sperm) .



شكل رقم (١-٣) : التركيب الميكروسكوبي الدقيق للحيوان المنوي

وكما سبق فعملية تكوين الحيوانات المنوية عملية مستمرة أكثر منها حدث دوري ويمكن رؤية مستويات مختلفة لعملية تكوينها في الأنابيب في أي وقت وطوال الوقت المستغرق لتحول الخلية الجرثومية الأولية إلى حيوان منوي ناضج خلال شهرين ن شكل رقم (٤-١) .



شكل رقم (٤-١): عملية تكوين الجاميطات : عملية تكوين الحيوان المنوي (Spermatogenesis) .

وبينما توجد مئات قليلة من البويضات تنطبق كخلايا جاهزة للإخصاب فإن ملايين من الحيوانات المنوية تتكون في الأنابيب المنوية كل يوم، كما يمكن ملاحظة فرق آخر بين البويضة والحيوان المنوي هو زمن الإنقسام الإختزالي بكل من الجنسين ففي الذكر يحدث الإنقسام الإختزالي في عدة أيام بينما في الإناث يبدأ الإنقسام أثناء فترة الحمل (Fetal life) وتتوقف لفترة طويلة تبلغ ١٢ سنة وحتى البلوغ تقريبا، شكل رقم (١-٥) ويبدأ تكوين الحيوانات المنوية عند البلوغ ويستمر مدى الحياة وتعرف الخلايا الأولية كما سبق بأمهات المنى (Spermatogonia) والتي توجد متجاورة مع الغشاء القاعدي للأوعية المنوية (Seminiferous tubule) وبعد الميلاد تبقى أمهات المنى ساكنة حتى البلوغ عندما تعاود نشاطها التكويني من جديد ويصاحب عملية تكوين الحيوان المنوي إستقرار وظائف الخصية (Tests) ولأمهات المنى نوعين :

أ- نوع ينتج أو يولد أمهات المنى الأخرى .

ب- نوع يتطور ليصبح حيوان منوي ناضج ويتطور ليعطى حيوانات منوية أولية (Primary spermatocytes) تكخل إنقسامات خلوية إختزالية وتنقسم لحيوانات منوية ثانوية (Secondary spermatocytes) لها نفس العدد الأحادي (Haploid) من الكروموسومات ثم تنضج لتكوين الطلائع المنوية (Spermatids) وبمكس الإنقسام المباشر: الميتوزي (Mitosis) و أطواره الأربعة [الطور التمهيدي (Prophase) والطور الإستوائي (Metaphase) والطور الانفصالي (Anaphase) والطور النهائي (Telophase)] فعملية الإنقسام الإختزالي تؤدي لإختزال عدد الكروموسومات الطبيعي [ثنائي : Diploid] للنصف [فردي : Haploid] .

ويؤكد الإنقسام الإختزالي : الميوزي الأهمية البيولوجية لعملية التطبور من خلال إنتاجية متحكم فيها بالرغم من أن كل جاميط يجب وأن يتلقى واحد من كل زوج كروموسومي وعملية تلقي الكروموسوم الأبوي أو الأمي عملية

تكوين بمحض الصنفه (عشوائية) وهذه حقيقة لكل من الثلاثة والبشرين زوج كروموسوم بالإنسان .

وبعد الإنقسام الإختزالي : الميوزي أكثر المراحل إستجابة وحساسية للكيمواويات السامة والملوثات . ويتضمن إكمال الطلائع المنوية وتطورها لتصبح حيوان منوي كامل .

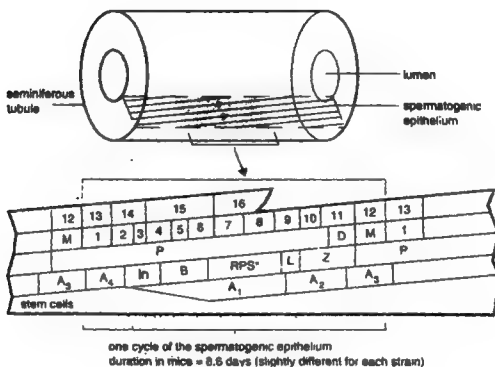
عدة تحولات في تكوين الحيوان المنوي (Spermatogenesis) و التي تتضمن بدورها إعادة تنظيم نووي و سيتوبلازمي مكثف ، حيث تتكثف النواة وتصبح رأس الحيوان المنوي (Sperm head) والجسمين المركزيين (Two centrioles) أو جزء من أجسام جولجي وتصبح الأكروسوم (Acrosome) أما الميتوكوندريا فتتركز في غلاف (Sheath) يقع بين الجسمين المركزيين ، حيث يتراوح الوقت اللازم لطور الحيوان المنوي الخصوي (Spermatogenic testicular) حوالي ٤٨ يوم بالفئران و ٦٢ يوم بالإنسان بينما يتراوح الوقت الكلي اللازم وحتى الحيوان المنوي القادر على إختراق البويضة حوالي ٥٢ يوم بالفئران و ٥٣ يوم بالإنسان ، جدول رقم (١-٣) .

جدول رقم (١-١): الفترات الدنيا المستغرقة في تكوين الحيوان المنوي بالأيام :

نوع الفئران	فترة ما قبل الانقسام الإختزالي Pre-meiotic period	فترة الانقسام الإختزالي Meiotic period	فترة ما بعد الانقسام الإختزالي Post meiotic period	فترة تكوينه وحتى نقله Onset Spermatogenesis Up to Ejaculation
Rat	٢٥	١٧	٣٢	٧٤
Mouse	١٧	١٢	٢٣	٥٢

والتغيرات الفسيولوجية والملاحظة بالحيوان المنوي وبأنواع مختلفة عندما تمر بطول أنابيب الخصية والبربخ تتضمن سعة الإخصاب وتغيرات في الحركة والجفاف المستمر للسيتوبلازم وإنخفاض المقاومة للبرودة وتغير في التمثيل واختلافات في نفاذية الغشاء حيث أكثر من ٥٠٠ مليون حيوان

منوي يتم قذفهم في المرة الواحدة و تحتوي كل قفزة على مدى معين من الحيوانات الطبيعية (ناضجة و غير ناضجة) و الحيوانات الغير طبيعية .



شكل رقم (١-٥) : رسم تخطيطي يمثل تكوين الحيوان المنوي في الفئران

حيث : $A_1, A_2, A_3, A_4, I_n, B$: أجيال أصهار المتن

RPS : راحة الخلايا المنوية الأولية

L, Z, P, D, M : المراحل المتعلقة بالإقسام الاختزالي (الميوزي)

المراحل من ١-١٦ : تطور طابع المتني حتى القطف

أما عملية التبويض (Oogenesis) وتكوين البويضة حيث تتشقق وتتكون المبايض كما سبق خلال عملية التطور الجنيني من الحافة الجرثومية وتُهبط في الحوض في المرحلة الأولى لحياة الجنين .

وتوجد عوامل داخلية و خارجية يمكنها أن تؤثر في التطور الجنيني ، ففي خلال فترة حمل الجنين فإن طلائع الخلايا الأولية : (Primordial cells) أو تكوين أمهات البويضة (Oogonia proliferate) خلال قشرة مبيض الجنين وتحاط بباغها بخلايا طلائعية لتكون الحويصلة الأولية (Primary follicle) و بعد الميلاد بفترة قصيرة تتحول لخلية البويضة (Oocyte) و التي تواصل زيادتها في الحجم فتصل حجم خلية البويضة حوالي سبعة أضعاف حجم أمهات البيض وتحاط بطبقة عديدة الخلايا من خلايا مكعبة (Cuboidal cells) . ويوجد بالإنسان ٣٠٠-٤٠٠ ألف حويصلة عند الميلاد بكل مبيض و بعد الميلاد يموت الكثير من هذه الحويصلات و أي مادة تؤدي لتخريب أو ضرر بخلية البويضة فإنه يسرع (يعجل) من إنخفاض المستوى و بالتالي لإنخفاض الخصوبة في الإناث .

ويتبقى تقريبا نصف عدد خلايا البيض (الموجودة عند الميلاد) و يصل عددها إلى ٢٥ ألف عند بلوغ الثلاثون عام . وعلية فإن حوالي ٤٠٠ ألف حويصلة أولية سوف تعطى ببويضة ناضجة خلال حياة المرأة ، شكل رقم (٦-١) .

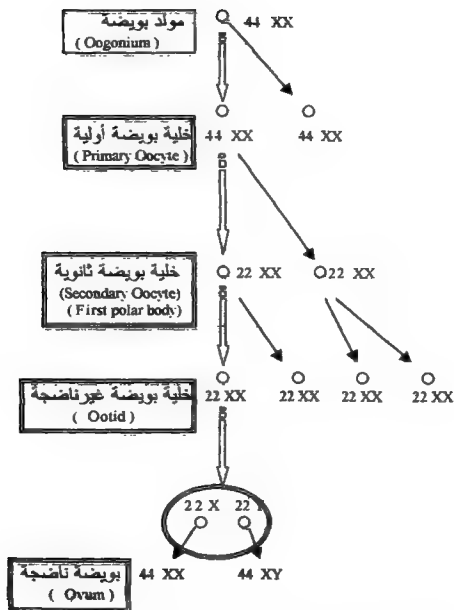
وتتكون الخلايا الجرثومية بإثاث الثدييات قبل الميلاد و بعد فترة قصيرة تنف كل الخلايا الجرثومية بالمبيض عند مرحلة البويضة الأولية (Lipiotene) وتظل خلايا البيض في هذه المرحلة (Meiotic) حتى تتحول لبويضات . وبعد البلوغ (Menopause) تبدأ الحويصلات في عدم البقاء طويلا بالمبيض وتظل الحويصلات بمرحلة الحويصلة الأولية بعد الميلاد وحتى البلوغ حيث يبدأ عدد من الحويصلات في النمو خلال كل دورة مبيضية (Ovarian cycle) ومع ذلك يفشل معظمها في الوصول للنضج . و بالنسبة للحويصلة التي تستطيع النمو فأول ما يحدث هو زيادة في حجم خلية البويضة الأولية وخلال هذا يظهر سائل يملأ الفراغات بين خلايا

الحويصلات و الذي يتحد معه مكونا تجويف (Antrum) وهذا النوع من التطور مميز للتبويضات .

وتمثل مرحلة حويصلة جراف (Graafian) و بإستمرار نمو الحويصلة فإن خلية الببيضة تكون منغمدة أكثر في مركز تجويف (Antrum) المتضخم و الذي تكون منفونة (burried) في الخلايا القاعدية للحويصلة المسماة بحامل البويضات (Cumulus Oophorus) .

وخلية الببيضة الأولية تدخل في إنقسامين نوويين خاصين وتنتج أربعة خلايا تحتوي كل منها على نصف عدد الكروموسومات .
ففي المرحلة الأولى من الانقسام الإختزالي (المبوزي) تكون خلية الببيضة الأولية نشطة وتخلق حمض الديوكسي نيوكليك (DNA) والبروتين المنفصل و المعد لدخوله المرحلة التمهيدية الخضرية (Prophase) حيث يتضاعف محتوى الحمض بهذه المرحلة فكروموسومات هذا الطور كل منها صورة في المرأة للآخر وكل كروموسوم متضاعف يجذب للتراوج مع شبيهة : قرين (Homologous) ليكون الطور الرباعي (Tetrad) .
وتتصل الكروموسومات ببعضها عند الجسم المركزي : السنترومير وتبدأ المجاميع الرباعية في التشابك جنبا إلى جنب ، وقبل الانفصال فإن الكروموسومات الشبيهة (القرينة) تتبادل مادتها الوراثية من خلال عملية العبور الوراثي (Crossing over) و المسؤولة عن الاختلافات النوعية بين الجاميطات الناتجة .

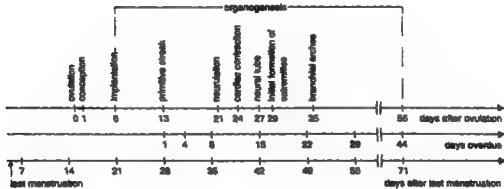
والمراحل المتتابعة للانقسام الميتوزي توزع المجاميع الرباعية على خلايا الابنة (Daughter) بحيث كل خلية تتضمن نصف العدد من الكروموسومات .
وفي الطور النهائي (Telophase) تتكون خلية ببيضة ثانوية و جسم قطبي وتكون متماثلة وراثيا حيث مجاميع أزواج الكروموسومات و كذلك أجزائها ربما تكون تبادلت .



شكل رقم (١-٦): عملية تكوين البويضة (Oogenesis)

وتدخل خلية البويضة الثانوية دورة الانقسام الثانية بسرعة ، شكل رقم (٧-٢) . حيث ينشق كل كروموسوم طوليا بسرعة وتتكون البويضة و الأجسام القطبية الثلاثة والتي يحتوى كل منها على نصف العدد من الكروموسومات ونصف كمية المادة الوراثية .

ويلاحظ أنه بالرغم من أن البويضات الأربعة أنويتها متكافئة إلا أن توزيع السيتوبلازم بها غير متكافئ وتكون النتيجة بويضة كبيرة وثلاث بويضات صغيرة وتعرف الأجسام القطبية والتي تتحلل فيما بعد وتطلق البويضة من المبيض في مرحلة الخلية البويضة الثانوية في حين تتم المرحلة الثانية للانقسام الإختزالي (الميوزي) في قناة المبيض بدخول الحيوان المنوي .



شكل رقم (٧-١) : المراحل المختلفة لعملية التبويض

الإخصاب (Fertilization) :

تساهم البويضة (Ovum) في عملية الإخصاب بجينات الأم في نواة البويضة المخصبة وتلقح بحيوان منوي واحد وطررد الباقي . وتحتوى البويضة على الغذاء الكافي لحياة الجنين المبكرة . والغشاء الداخلى للبويضة من مادة الفيتلين (Vitelline) ويوجد بالخارج غشاء سميك قطره ٠,١٤ ملم و يحيط بها غطاء أو كبسولة تعرف بأسم (Zone pellucida) و التي تزيد من قطر البويضة الكلى في الإنسان (٠,١٥ ملم) و يوجد خلف هذه الكبسولة ما يسمى ب (Corona radiata) والمنشقة من الحويصلة و تحيط بالبويض خلال مروره بقناة المبيض .

وعلى فتكون ونضج وتقابل كل من الخلية الجرثومية لكل من الذكر و الأنثى هي الأساس الفعلي الأولى لإتحادهما في خلية واحدة لتكوين الخلية المتجمعة : الزيجوت (Zygote) و نفاذية الحيوان المنوي للبويضة و إتحادهم معا و إتحاد مكونات أنويتهم معا وتكوين نواة واحدة هي الزيجوت تعرف بعملية الإخصاب .

ويعتمد الإتحاد بينهما على حالة النضج المسبقة لكل من الخلية الجرثومية للذكر و الأنثى ففي معظم الثدييات يجب أن يتحلل الجسم القطبي الأول بينما يبقى الجسم القطبي الثاني في حالة ساكنة قبل نفاذية الحيوان المنوي وأخذة لمكانة .

ويستمر الإقسام الميتوزي الثاني ويكتمل خلال خطوات الإخصاب الأولية ، و لكي ينجح الحيوان المنوي يجب أن تكون حركته عالية وفي حالة وظيفية عالية الحيوية كالبويضة تماما ، مثل رقم (١-٨) .

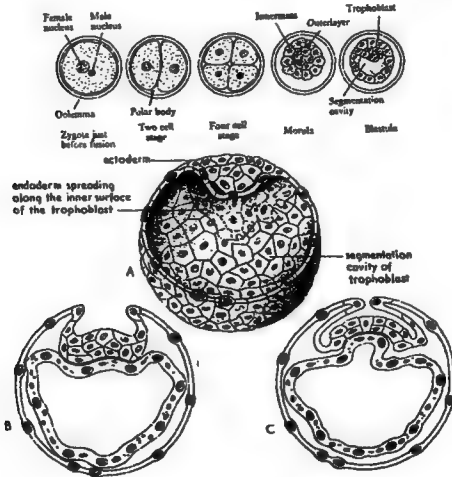
ويجب أن تبقى البويضة والحيوان المنوي بقناة المبيض حوالي خمسة ساعات لتكتمل سعتها وإستعدادها للإخصاب والذي يمكن تقسيمه لثلاثة أطوار هي :

الطور الأول : وهو طور اختراق الحيوان المنوى للبويضة .

الطور الثاني : وهو طور تنشيط البويضة .

الطور الثالث : وهو طور إندماج أنوية كلاهما .

ويعظم الحيوانات فإن حيوان منوي واحد هو الذي يجد طريقة لداخل البويضة . وفي لحظة اتصال الحيوان المنوي بالبويضة للاسبيرماتوزوا المخصب (Fertilizing Spermatozoa) تحدث تغيرات سريعة في تركيب قشرة البويضة والتي من شأنها خفض إمكانية التفاعلية للحيوان المنوي الثاني المهاجم للبويضة ولكنها لا تكون ممانعة للاختراق كلية .



شكل رقم (٨-١) : التغيرات المورفولوجية أثناء مراحل عملية الإخصاب وتتغمد البلاستيولا أثناء التطور وتغطي بالمائل الأمونيومي

وتتكون خلال الدفقة التالية طبقة غير منفذة للحيوان المنوي الداخل لسطح البويضة .

وتفرز الحيوانات المنوية للتكيفات إنزيم هيلورونيداز (Hyaluronidase) والموجود في الأكرسوم (Acrosome) وهو إنزيم قادر على إذابة غشاء البويضة ليوفر طريق خلال الخلايا للإتصال بخلايا (Corona radiata) . ويعتبر حمض الهيلورونيك (Hyaluronic acid) كمادة إسمنتية للخلايا الداخلية ثم تحاط منطقة (Pellicula) بخلايا الكورونا المنشقة .

ومن الخلية الفردية المخصبة (الزيجوت) تبدأ الخلايا فسي النشوء و التكتف حتى تصل إلى أكثر من تريليون خلية وأكثر من مائة نوع من الخلايا التي تظهر في الكائن البالغ . ويستمر تضاعف الخلايا بمعظم الأنسجة على مدى الحياة حيث يتخلص الجسم من الخلايا الميتة (١,٠٠٠ ٪) كل أربعة و عشرون ساعة ، ويتم تجديدها وتتميز الأنسجة المختلفة بمعدلات تحول تماثل تحول خلاياها .

وعلى مدى حياة الذكر والأنثى ولأكثر من ست عقود ينتج كدريليون (Quadrillion) مقوى وعلى العكس بالإثاث فهي تولد و بها ٣٥٠ ألف خلية بيضة متوقعة في طور الإقتمام التافري (Diplotene) ويتناقص هذا العدد بسرعة بسبب عملية التبويض (Ovulation) و الدورة الشهرية (Atresia) .

والعدد الكروموسومي متماثل في الخلايا الجسمية وكذلك الخلايا الجنسية الغير ناضجة ، ففي الإنسان يوجد ٤٦ كروموسوم موزعة في ٢٣ زوج كروموسومي وبامستثناء واحد فإن كل كروموسوم يتشابه شكليا ووظيفيا مع قرينه .

وفي الأنثى يوجد ٢٣ زوج مختلفة الأنواع من الكروموسومات بينما يوجد زوج واحد بالذكر مختلف وهو ما يؤدي في النهاية إلى وجود ٢٤ نوع مختلف . كما تختلف عدد الجينات بكل كروموسوم من واحد لأخر داخل النواة ، ولكن التوزيع العام متماثل في جميع الأنواع .

وتحتوى كروموسومات الإنسان على ثلاثون ألف زوج أو أكثر من الجينات وهى أماكن حدوث الطفرات (التغير الدائم في التركيب الوراثي و الذي ينتقل إلى النسل) .

الحاجز الدموي الخصوي (Blood Testis Barrier : BTB) :

يقوم هذا الحاجز بتنظيم إختراق الكيماويات والسموم الخارجيه للخلايا الجرثومة الذكرية في الأنابيب المنوية (Seminiferous tubules) حيث تعتمد نفاذية :

• المواد السامة الغير إليكتروليتيه (Non-electrolytes) عبر هذا الغشاء على الحجم الجزيئي لها خلال الثقوب المملوءه بالماء فى الغشاء .

• ومن جهة أخرى فنفاذية المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية خاصة المواد الأيونية والتي يختلف قيم معامل تأينها (Dissociation constant : pK_a) فأنها ترتبط أفضل بمعدل الذوبانية في الليبيدات (معامل التجزيئي) . فانتقال المواد الكيماوية من الدم إلى الأنابيب المنوية يسائل إنتقالها من الدم للسائل النخاعي (Cerebrospinal fluid) .

ويتضح مما سبق أن هذا الغشاء نظام خلوي معقد يتكون من أغشيه تحيط بالأنابيب المنوية و من طبقات عديدة من أمهات الخلايا المنوية المنتظمة داخل الأنابيب وهو بدوره ما يعوق إختراق كثير من المواد الكيماوية الغريبة عبر الخلايا الجرثومية الذكرية ، لذا يجب وضع هذا الحاجز فى الاعتبار إضافة إلى حركيات : كينيتيكية (Kinetics) هذه المواد الكيماوية عند تفسير نتائج السمية البشرية .

ومن الأهمية بمكان هنا التنويه بأنه لا يوجد مثل هذا الحاجز في المبيض ومع ذلك فلمبيض قدرته على التمثيل الحوي لبعض المواد الأساسية الخارجية .

و تعتمد استمرارية حياة أي نوع من الكائنات الحية على اكتمال جهازها التناسلي ، حيث تقوم الجينات الموجودة على كروموسومات الخلايا الجنسية الجرمومية بنقل الشفرات الوراثية للمعلومات (Genetic information) من أجيال سابقة فتتحكم في تميز أو تكشف (Differentiation) تكوين الأعضاء . وتحت الظروف العادية تقوم الخلايا الجنسية بحفظ تركيب ووظائف الكائن الحي خلال فترة حياته ومن جيل لآخر . ولكن ليعيش الإنسان في بيئته الآن و معه على الأقل عشرة آلاف مادة كيميائية مختلفة التركيب علاوة على ما يضاف إليها سنويا من ٧٠٠-١٠٠٠ مركب جديد حيث تكمن قوة هذه المواد و سميتها على المراحل الحرجة الخطرة (Vulnerable stage) للتطور من الحمل (Pregnancy) وحتى الولادة و التي تظهر الظواهر و الأعراض السامة والغير مفهومة جيدا .

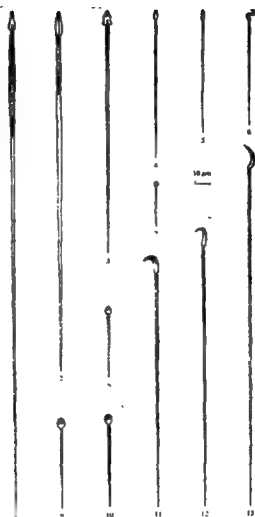
ولقد نال تأثير هذه العقاقير و الكيماويات وكذلك الملوثات البيئية (Environmental pollutants) على الجهاز التناسلي بالإنسان الاهتمام الرئيسي من حيث الصحة العامة (Public health) حيث تتزايد الآن الأضرار الناجمة عن هذه الكيماويات على الخلايا الجنسية مسببة العقم (Sterility) وغيره من المظاهر .

ففي الولايات المتحدة الأمريكية وجد مؤخرا أن ذكور العمال (الرجال) المتعرضين لمادة ٢,١-داي برومو-٣-كلورو بروبان (1,2-dibromo-3-chloro propane : DBCP) أصيبوا بالعقم وبفحص حيواناتهم المنوية وجدت أشكال غير طبيعية ، شكل رقم (١-٩) مثل :

- ظاهرة قلة الحيوانات المنوية : أوليجوسبرم (Oligospermia) .
- ظاهرة الحيوانات المنوية الغير حية : أزوسبرم (Azospermia) .
- ظاهرة غياب الحيوانات المنوية عموما (General aplasia) .

كذلك كان الحال مع عمال مصانع البطاريات وعمال المناجم لتأثرهم بسمية الرصاص) و عمال مصانع المذيبات (لتأثرهم بالزئبق) حيث لم يسلموا أيضا من تلك الأعراض السابقة حيث كانوا يعانون من انخفاض عدد الحيوانات المنوية وظهور الأشكال الغير طبيعية منها مع درجات متفاوتة من عدم الحركة و الحيوية .

specimens of several
described and unknown
specimens. The acromes and
polymers are shaded
specimens 1-5 are those of
Ascaris suum, while
6-13 are those of *Ascaris
suum*. 1. honey specimen
2. honey specimen, 2.
specimen "at" *Ascaris
suum*. 3. honey specimen
4. honey specimen
5. honey specimen
6. honey specimen
7. honey specimen
8. honey specimen
9. honey specimen
10. honey specimen
11. honey specimen
12. honey specimen
13. honey specimen
Courtesy of L. M. Cuthbert



شكل رقم (1-9) : الحيوان المنوي والأشكال الطبيعية له

هذا بالإضافة إلى أن بعض العقاقير العلاجية (Chemotherapeutics) مثل عقار داي إيثيل ستيل بسترول (Diethyl stilbestrol : DES) و الوراكنس و عنصر الكاديوم و مركب ميثيل الزئبق و مركب هكسافلورو أسيتون (Hexa fluoro acetone : HFA) وكذلك الأدوية المستخدمة في علاج السرطان تؤدي لحدوث سمية للأجهزة التناسلية سواء للذكور أو للإناث علاوة على الضرر الوراثي بالخلايا الجنسية .

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد التنويه بأن تقييم المواد الكيميائية على صفة التكاثر بالإنسان غالبا ما تكون صعبة لتعقد عملية التماسك علاوة على احتياجها لفترة طويلة لنضج وتطور وإكمال الأجهزة التناسلية للفصل الناتج وعالية فمظاهر التطور التكويني الظاهرة غير كافية للدلالة وبالتالي يصعب تقييم التأثيرات الضارة نتيجة التعرض لها ففي الإنسان لوحظ موت أكثر من ثلث الأجنة الأولية وأيضاً حالات إجهاض لحوالي ١٥ % من حالات الحمل بشكل تلقائي حيث وجد أن نسبة ٣ % منها بها عيوب فسي تطور الأجنة وليس التشريح الداخلي وترداد هذه النسبة من العيوب بتقدم العمر ويكون للجانب الوراثي مسئولية تصل من ٢٠ % - ٣٠ % من هذه العيوب أما عوامل البيئة فمسئولة عن ٦ % منها وباقي نسبة العيوب غير معروف سببها وربما تتمثل في حدوث اندماج بين العوامل الوراثية والبيئية معا .

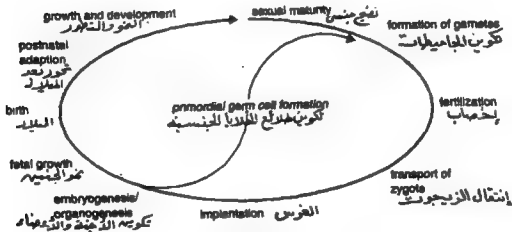
ونظرا لفرط حساسية الغدد التناسلية وتأثرها بالكيماويات وخطورة التغيرات التشوهية وجب على علماء السموم أن يكونوا على دراية كاملة بالمفاهيم الأساسية والرئيسية بعمليات تكوين الأعضاء التناسلية والبولية خلال عملية التطور فإن أنظمة التماسك والبول التي يكونا معا الجهاز البول تناسلي (Urogenital system) والمتلازمان معا في إتصالات متداخلة خاضعة في الذكور وذلك من خلال قناة عامة للصريف وهي القضيب (Penile urethra) ولمزيد من المعرفة لهذا التلازم والتداخل سوف يدرس كل جهاز على حدة .

وتوكمولوجية التماسك (Reproductive Toxicology) هي المستطعة الموضوعية هنا وهي المتعلقة بأسباب وآليات السموم وكيفية مفع الإضطرابات خلال الدورة التناسلية و المحثه بالكيماويات و السموم و الملوثات البيئية .

عند دراسة السمية التناسلية يجب على الباحث الاهتمام بالعوامل التي من شأنها إنتاج نسل طبيعي سليم (صحي) حتى يتسنى له تقديم أفضل إستجابة الجهاز للسموم وتلخص هذه العمليات في :

- الحفاظ على الملائمة الجنسية (Preservation of Germline) : من خلال دراسة امكانية تأخير طفرات غير مميتة (Non-lethal mutations)
- تكوين الجاميطات (Gametogenesis) : من خلال دراسة التأثيرات على تكوين الخلية الجنسية وذلك بدراسة تكوين كل من الحيوان المنوي والبويضة (Spermatogenesis & Oogenesis) .
- انفراد وانتقال الجاميطات (Gametes release & transport) : وذلك بتقدير التأثيرات على النشاط العضلي الطبيعي و الإخراجي .
- الإخصاب (Fertilization) : وذلك من خلال فحص التأثيرات على البويضة المخصبة : الزيجوت (Zygote) والتغيرات في بيئة الرحم المتأثرة بعملية الغرس (Implantation) شكل رقم (١-١) .
- الإنقسام والتحوصل قبل الغرس (Preimplantation : Cleavage & Blastocyte) وذلك من خلال تقدير نفاذية المواد الكيميائية ويكون التأثير هنا مميت للجنين (Embryo lethality) أكثر منه مشوه (Teratogenic) .
- الغرس (Implantation) : وذلك من خلال دراسة التأثيرات الداخلية لسوائل بيئة الرحم (Endometrium uterin fluids) وحركته خلالها .
- التغيرات الأيضية بالأم الحامل (Metabolic changes) : ويتم ذلك بدراسة التغير في حساسية الأم خلال الحمل .
- فترة الجنين (Embryonic period) : وتتم من خلال تقدير التأثيرات التشويهية خلال عمليات تميز أو تكشف أنسجة الأعضاء وتكوينها (Tissue differentiation) .
- فترة الحمل والنمو قبل الولادة (Fetal period & Prenatal growth) ووظائف البلوغ (Maturation functions) : وذلك من خلال فحص التأثيرات العكسية لتأخير النمو وقبل النضج .
- وظائف المشيمة وعلاقات الأم (Placental functions & Maternal concepts) : بفحص التأثيرات العكسية على سريان الدم وتبادل المواد الغذائية ووظائف الغدد الصماء (Endocrine functions) .
- فترة الميلاد والتأقلم لما بعد الولادة (Birth & adjustment to Postnatal existence) : ويتم بدراسة الارتباط بين عمليات التمثيل والتوزيع حوث الكائن الحي عالي الحساسية والاستجابة .

- الرضاعة وعناية الأم بالنسل (Lactation & Off spring maternal care) :
وذلك من خلال فحص التأثيرات العكسية على الرضاعة والتغيرات
بنوعية لبن الأم وكميته وتكوينه والسموم وممثلاتها المفزة به .
- فترة بعد الولادة والبلوغ (Postnatal growth & Off spring maturation)
وذلك بتقدير التأثيرات نتيجة التعرض بعد الولادة خاصة للأعصاب
المركزية و الأنظمة الغدية الداخلية و التي لها أهميتها الخاصة .



شكل رقم (١٠-١) : المراحل المختلفة في الدورة التناسلية

وكما سبق فإن توكسيكولوجيا التناسل هي موضوع الكتاب والمتعلقة
بأسباب وآليات وتأثيرات مادة السم على الدورة التناسلية (Reproductive
cycle) حيث تمثل السمية التناسلية التأثيرات الضارة للكيماويات على الذرية
: النجاج (Progeny) أو تلف وفساد الوظائف التناسلية لكل من الذكر والأنثى .
وتطور السمية (Developmental toxicity) تتضمن التأثيرات العكسية
المحتمة قبل البلوغ (Prior attainment) في الفترة الجنسية أو فترة نمو الجنين
في مراحله الأولى وغدا تظهر بعد البلوغ .

وعلى قسمية الجنين في مراحله الأولى والأخيرة (Embryo / Feto toxicity) تتضمن التأثيرات السامة على المفاهيم الناتجة من التعرض قبل الولادة (Prenatal) وتتضمن الوضع الغير عادى بعد الولادة (Postnatal) الظاهرة لهذه التأثيرات .

أما التشوهات الجنينية (Feto Teratogenicity) نتيجة السمية سواء في مراحله الأولى أو الأخيرة بزيادة أو خفض تكرار الاضطرابات التركيبية في الذرية (النسل) و الذي يظهر كمعيب في المواليد (Birth defects) للتركيب الطبيعي ..

والمراحل المختلفة للدورة التناسلية هي جزء من العمليات المستمرة فهي تمثل مراحل مختلفة للتطور كل منها لها حساسيتها الخاصة للمركبات الكيميائية و العقاقير الدوائية ، جدول رقم (١-٢) و الذي يوضح الحساسية الخاصة خلال هذه المراحل المختلفة للتطور بالذكر و الأنثى .

جدول رقم (١-٢) : الخصوبة المتخصصة للمراحل المختلفة للتطور في كل من الذكر والأنثى :

مرحلة التطور	الأعضاء أو الوظائف المتكورة		التأثيرات المحتملة
	الأنثى	الذكر	
تكوين خلايا الخلية الجنسية: المنشية (Priordial germ cell formation)	تكوين البويضة (Oogenesis)	تكوين الحيوان المنوي (Spermatogenesis)	عقم جزئي (Partial Sterility) تلف خلايا المنى (Sperm) والبويضة (Ovum)
تكوين الجاميطات (Gametogenesis)	تكوين البويضة (Oogenesis) خلال التطور الجنيني إيزوجاين duplication تقسيم الخلية Cell division	تكوين الحيوان المنوي خلال التطور الجنيني (Spermatogenesis) إيزوجاين duplication تقسيم الخلية Cell division اضمحلال المنى تأثيرها على خلايا Sertoli تأثير الهرمونات على الخصي	عقم خصوبة جزئية (Partial fertility) تلف خلايا المنى أو البويضة شذوذ كروموسومي Ch. Aberrations التأثير على الطمث menstruation بلوغ سن اليأس Onset of menopause اضطراب في الاكتران الهرموني تغير بنسبة الجنس
الإخصاب: Fertilization	قناة البيض: إنقباض القناة الإفراز التأثير الهرموني على الخلايا المفرزة والمضلات الرحم (Uterus) : انقباض الرحم الإفراز التأثير الهرموني على الخلايا المفرزة والمضلة	أعضاء تناسلية ثانوية : حركة و كمية المنى التأثير الهرموني على الغدد الجهاز العصبي : التصاب (Erection) انقباض (Ejaculation) سلوكه (Behavior) دهن (Lipids)	فقد القدرة عقم خصوبة جزئية شذوذ كروموسومي تغير في نسبة الجنس تغير بطبيعة الجنس تأثر خلايا المنى
الغرس Implantation	تغير في طبقة طلاية الرحم تغير بإفراز الرحم التأثير الهرموني على الخلايا المفرزة		إجهاد تلقائي Spontaneous abortion إعادة امتصاص شذوذ كروموسومي خصوبة جزئية ولادة جنين ميت نقص في وزن المولود

تابع :

مرحلة التطور	الأعضاء أو الوظائف المتكثرة		التغيرات المحتملة
	الأنثى	الذكر	
تكوين الجنين : Embryogenesis	<ul style="list-style-type: none"> • بالرحم (Uterus): - تطور مشيمة الجنين - تقسيمات بالخلاية. - تكشف الأنسجة. - إنتاج الهرمون . - النمو. 		<ul style="list-style-type: none"> - إجهاض تلقائي. - موت الجنين . - تشوهات في النسل (الذرية) - شذوذ كروموسومي. - تغيرات في نسبة الجنس . - ولادة جنين ميت. - نقص وزن المولود.
تكوين الأعضاء : Organogenesis	<ul style="list-style-type: none"> • المشيمة (Placenta) - انتقال الغذاء . - إنتاج الهرمونات. - الوقاية من المواد السامة. • الجنين (Embryo): - تكوين الأعضاء. - النمو. - إمداد الغذاء من الأم للجنين. 		<ul style="list-style-type: none"> - تشوهات في النسل (الذرية) - إجهاض تلقائي. - موت الجنين . - شذوذ كروموسومي. - تأخير النمو والتطور. - تمزق عنبر المشيمة.
تطور الجنين قبل البلوغ Fetal Development . Peri natal.	<ul style="list-style-type: none"> • الجنين يمر بمرحلة الأخيرة (Fetus) : - نمو والتطور . • الرحم (Uterus): - إجهاض الرحم (Contractile). - تأثير الهرمونات على الخلايا والمضلات. - الإمداد الغذائي من الأم للجنين. 		<ul style="list-style-type: none"> - ولادة قبل اكتمال النضج. - تشوهات في النسل (الذرية) . - ولادة جنين ميت. - الموت للجنين عقب الولادة. - نقص وزن المولود.
ما بعد الميلاد : (Post natal)	<ul style="list-style-type: none"> حياة طفل الرضاعة Survival of Child lactation 		<ul style="list-style-type: none"> - تأخر النمو العقلي (Mental). - موت الطفل . - تأخر التطور. - اضطرابات أيضية ووراثية.

الباب الثاني

التحول الحيوي

التحول الحيوي (Bio transformation) :

تدخل السموم والملوثات البيئية والكيماويات الخارجية والمنشرة و الملوثة لمكونات النظام البيئي (Environmental components) والتي تصل في النهاية إلى جسم الكائن الحي في عمليات تحول حيوي : تمثيلي (Biotransformation : Metabolism) بواسطة إنزيمات تؤدي إلى تغيير في تركيبها أو تؤدي لتكوين نواتج وسطية مرتبطة أو مقترنة (Conjugated products) والتي ربما تكون أكثر سمية من المركب الأصلي فعلى سبيل المثال المركبات الهيدروكربونية عديدة الحلقات (Polycyclic hydrocarbons) يرجع تأثيرها السام على الخلايا إلى ممتلكاتها كتفاعل الإيبوكسيد (Epoxides) مع حمض الديوكسي نيوكليك (DNA) وحمض الريبونيوكليك (RNA) والجزيئات الكبيرة الأخرى . فالمستوى الثابت للإيبوكسيد داخل الخلايا المستهدفة لعضو ما هو دالة لمعدل التمثيل ومعدل التكوين والإتهار وكذلك حساسية هذا العضو لهذا الممثل السام .
ولذلك فمعدل تكوين الإيبوكسيد ونشاط الإنزيم النازع للسمية في الأنسجة المختلفة هي المحددات الهامة للسمية النوعية للنسوج وهذه الأنشطة النمسية المتخصصة (النوعية) لإنزيمات :

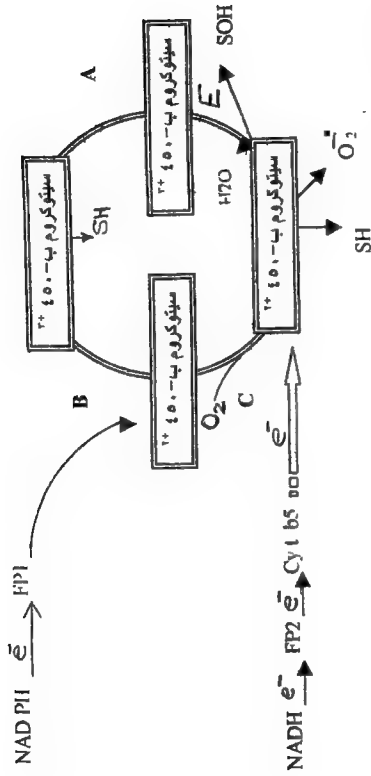
- أريل هيدروكربون هيدروكسيلاتيز (Aryl-Hydrocarbon Hydroxylase : AHH)
- إيبوكسيد هيدروكسيلاتيز (Epoxide Hydroxylase : EH)
- جلوتاثيون -كب-ترانسفيراز (S-Transferase : GST-ST- Glutathion)
- سيتوكروم ب-٤٥٠ بخصيتي وكبد البالغين ، جدول رقم (١-٢) شكل رقم (١-٢) .

جدول رقم (٢-١) : النشاط الإنزيمي ومحتوى السيتوكروم ب-٤٥٠
بميكروسومات خضية الفئران البالغة :

النشاط و المحتوى		الإنزيم
الخصية	الكبد	
١٩,٩٩+١.١	٤١,٢٩+٢.١	جلوتاثيون-كب-ترانسفيراز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)
٠,٧٧+٠,٠٦	١٠,٨٥+١,٦٨	إيبوكسيد هيدراز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)
٥,١٧+٠,٥٨	١٠,٦+٨,٣	أريل هيدروكربون هيدروكسيلاز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)
٠,١٢٥+٠,٠١٨	٠,٨٥+٠,٠٣	محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ (ميكرومول/د/ملجم بروتين)

كذلك ثبت وجود نشاط إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة
(Mixed Function Oxidase : MFO) و الإنزيمات المحللة للإيبوكسيدات كذلك
السيتوكروم ب-٤٥٠ .
والجدول التالي رقم (٢-٢) يمثل توزيع كميات هذه الإنزيمات بخلايا
أنسجة الجهاز التناسلي حيث كان نشاط وتوزيع هذه الإنزيمات بالخلايا أكبر
مرتين عن مثيلاتها بالخلايا الداخلية للأناثيب المنوية ، وعلى العكس وجد
أن نشاط الإنزيمات النازعة للسمية : إيبوكسيد هيدروكسيلاز (EH)
بالأناثيب المنوية أكثر مرتين عما هو موجود بالخلايا الداخلية .
وبالرغم من أن نشاط إنزيم أريل هيدروكربون هيدروكسيلاز (AHH) و
السيتوكروم ب-٤٥٠ يلعبان دورهما الهام في سمية الخلوة الجرثومية
لمادتي :

- ٢,٣,٧,٨-تتراكلورو-بارا-ديوكسين
- بنزو بيرين (Benzopyrene)



شکل رقم (۱-۷): نشاط انزیم السیتوکروم ب-۴۵۰ موثر اکسیجینیز

لذا فالتعرض للكيماويات والمسموم والملوثات البيئية تخفض المستويات المعنوية من نشاط الأنظمة الإنزيمية بخصي الذكور و غدة البروستاتا (Prostate) مما يسبب سمية وراثية بالخلايا الجرثومية وورم سرطاني وراثي (Tumorigenicity) في غدة البروستاتا .

جدول رقم (٢-٢) : توزيع وكميات الإنزيمات ومحتوى الميتوكروم بخصية الفئران البالغة

النشاط المتخصص و المحتوى		الإنزيم
Spermatogenic	Interstitial	
١١٩±٦,٨	٦٥,٣±٤,٨	جلوتاثيون-كب-ترانسفيراز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)
٢,٣٦±٠,٥٢	١,٠٩±٠,٣٢	ايبوكسيد هيدراز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)
٣,١٨±٠,٣٢	٥,٩٨± ٠,٥٨	أريل هيدروكربون هيدروكسيلاز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)
٠,٠٨٤	٠,١٩٦	محتوى الميتوكروم ب-٤٥٠ (ميكرومول/د/ملجم بروتين)

إصلاح حمض الديوكسي نيوكلوك (DNA-Repair) :

توجد العديد من الأدلة على أن الثدييات تقوم بالتعرف على وإزالة تلف الحمض النووي نتيجة التعرض للمواد الغريبة (Xenobiotics) كالسموم والملوثات البيئية .

وتوجد ميكانيكيتين تتمكن بها الثدييات من إصلاح الحمض النووي وهي:

١- ميكانيكية القص والإلتئام (Excision repair : Cut & Patch) :

حيث يتم التعرف على المنطقة من الحمض بنظام إنزيمي معقد ويقص الجزء المخرب ويحلله ثم يعيد بناء جزء آخر مماثل و يدمجه ليعيد بناء خيط الحمض الأصلي مرة أخرى .

٢- ميكانيكية إصلاح ما بعد التكرار (Post replication repair) :

حيث يتم تقوية الجزء المخرب في قالب الحمض ثم يحدث البناء فسي المناطق الغير مخربة من خيط الحمض وفيما بعد ترتبط الخيوط السليمة بعد تكرار الخلية لتكوين الحمض الطبيعية . وإذا لم يصحح فإنه يدخل في عملية النسخ و تكراره يؤدي لطفرات مميتة وراثية يزيد عددها في حالة وجودها بالخلايا الجرثومية لإنتقالها مع الأجيال التالية .

والنقص الوراثي لنظام الإصلاح يوجد بين الأشخاص المصابة بسرطان الجلد (Xeroderma pigmentosum) .

ويمثل إندماج الثيميدين (Thymidin) مع الحمض إحدى طرق الحماية من الحوادث الطفرية الغير متضمنة في عملية إصلاح وبناء الحمض ، فبعد المعاملة بالمطفر : ميثول ميثان سلفونات (Methyl methane sulfonate) يظهر إندماج الثيميدين ليس فقط بخلايا أمهات المني ولكن بمراحل إتقسام الخلايا الإختزالي : الميوزي :

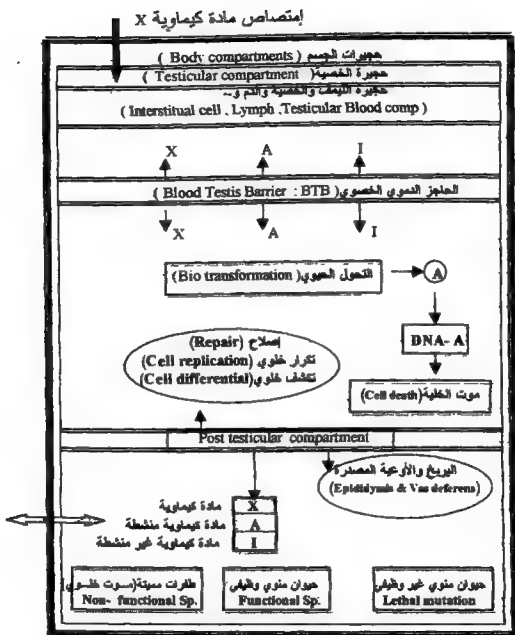
- مرحلة التزاوج (Zygotene)
- مرحلة الإتشطار (Pachytene)
- مرحلة التناثر (Diplotene) .

وبالعكس من ذلك فأمهات المنى (Spermatid) لا يحدث بها إندماج للثيميدين مما يشير لعدم قدرتها على إصلاح الحمض .
ويجب التنويه هنا إلى أن المعروف عن مقدرة البويضة بالمبيض على إصلاح التلف الناتج بالحمض بواسطة المطفرات الطبيعية و الكيميائية قليلا ولكنها تدل على وجود هذه المقدرة حتى بعد الحمل حيث يلاحظ وضوح الإصلاح فقط في مرحلة البلاستوسيت (Blastocyte) و الأجنة .

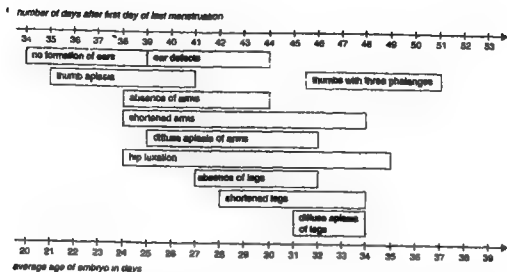
وكفاءة إصلاح الحمض محدودة و يمكن إشباعها بجرعات إختبار عالية من المطفر ويتدخل نظام الإصلاح يمكن و أن يحدث عدد كبير من الخلايا المتأثرة ، و تحتاج معدلات الإصلاح إلى تقدير كمي و معاملي في نموذج حركات الدواء ، شكل رقم (٢-٢) .
وفيما يلي بعض الأساسيات العامة و مناقشة مختصرة للآليات الخاصة بسمية وتشوه الجنين (Embryo toxicity & teratogenicity) و كذلك سمية الجنين في مراحله الأخيرة (Feto toxicity) :

إنطباع وسيلة التعبير :التأثيرات المعتمدة على مرحلة التطور:

تعتمد وسيلة التعبير عن السمية التناسلية و المعتمدة بدورها على مراحل دورة التناسل و التي عندها تسبب المادة الكيميائية المتداخلة عمليات التلف ، ويمكن عمل تميز واضح بين الفترات الحرجة المختلفة .
وعموما فالمواد المشوهة (Teratogenic) ربما تسبب عيوب تركيبية تطورية (Structural development) إذا كان التعرض أخذ مكانه خلال تكوين الأعضاء (Organogenesis) وهذه الفترة و التي هي جزء من الفترة الجينية يمكن تقسيمها لفترات مميزة تميز تكوين الأعضاء الفردية ، فأى مادة كيميائية أو غيرها تتداخل وبالتقرب من الأنبوبة العصبية (Neural tube) فأنها سوف تحت التأثيرات التشوهية في الذكور فقط إذا ما كان التعرض يحدث بعد ٤٢ يوم من فترة الطمث ، شكل رقم (٢-٣) .



شكل رقم (٢-٢): إتمودج حركية الكيماويات بنظام الجنود الذكرى



شكل رقم (١-٣) : فترات التطور الحساسة لمركب الثاليدوميد وتظهر التشوهات التطورية الناتجة عنه والمعتمدة على مرحلة تكوين الأعضاء المكونة وقت التعاطي

الأنية الوراثية : طبيعة التركيب الجيني المحددة للإستجابة (Genotype) : determines the response)

تعتمد الحساسية للتشوهات و التأثيرات التناسلية العكسية على الأنبة : الحالة : الطراز (Genotype) الوراثية للبويضة المخصبة و المراحل المتعاقبة في التطور .
وقد تظهر الأفراد اختلافا لنفس المادة الضارة اعتمادا على الاختلاف في السمات البيولوجية و البيوكيميائية و المورفولوجية و التي تتحدد بالعوامل الوراثية .

فعلى سبيل المثال هرمونات قشرة الكظر (قشرة غدة فوق الكلية) تعد عوامل مشوهة (Teratogenic) في الفئران من النوع (mice) و بصعوبة بعض الشئ في الفئران من النوع (rats) .
كذلك تعد مادة مشوهة للأرناب ولكنها لا تحدث هذه التأثيرات مع الإنسان . أما الألبيت : الفسبار الأبيض (Albeit) و بتركيزات عالية فيحدث تشوهات تطورية أقل حدة مع الإنسان .

التأثيرات المعتمدة على الجرعة (Effects of Dose-dependent) :
تلعب علاقة الجرعة-الاستجابة دورا هاما في السمية العامة وهذا حقيقة مع علم التشوهات وعلم السمية للتناسلية .
فالجرعة العالية و الكافية من أي مركب تم تعاطيه عند لحظه معينه ربما يحدث التأثيرات السامة على إنتاج النسل أو على التشوهات التطورية للوظائف أو التركيبات الطبيعية في حيوانات التجارب الحساسة لهذا المركب ، ولقد تم تقدير لكل جرعة حرجه مؤثرة (Threshold) في الرجل و حيوانات التجارب للعديد من المركبات ، جدول رقم (٢-٣) .

التأثيرات المباشرة في مقابل التأثيرات الغير مباشرة (Direct versus Indirect effects) :

يعد المركب كعامل معقد و الذي غالبا ما يحدث التأثيرات العكسية في الحيوان ، وفي مثل هذه الحالات وفي بعض الأحيان فإنه من الصعب التمييز بين التأثيرات المباشرة والغير مباشرة خاصة في الكائنات المتطورة .
وربما يقود إتحاد التأثيرات المباشرة والغير مباشرة إلى موت الجنين (Embryonic /Fetal death) أو تأخر للنمو بها أو تأخر تكوين العظام بها .

جدول رقم (٢-٣) : مقارنة الجرعات الحرجة المؤثرة لعدد من المواد على الإنسان وحيوانات التجارب

المادة الكيميائية	الجرعة المؤثرة على الإنسان	الجرعة المؤثرة على حيوانات التجارب
ثاليدوميد (Thalidomide)	١-٠,٥ ملج/كج/د	٢,٥ ملج/كج/د بالأرانب
هيدروكربونات عديدة الكلور (Poly chlorinated Hydrocarbons)	٧٠ ميكروجرام/كج/د	١٢٥ ميكروجرام/كج/د بالقروود (rhesus)
بيفينولات (Biphenyls)	-	١٠٠٠ ميكروجرام/كج/د بالكلاب
كحولات (Alcohols)	٠,٨-٠,٤ جم/كج/د	١,٥ جم/كج/د بالفئران (rats)
أمينوبترين (Aminopterin)	٥٠ ميكروجرام/كج/د	١٠٠ ميكروجرام/كج/د بالفئران (rats)
ميثوتركسات Methotrexate	٤٢ ميكروجرام/كج/د	٢٠٠ ميكروجرام/كج/د بالفئران (rats)
ميثيل الزئبق (Mercury methyl)	٥ ميكروجرام/كج/د	٢٥٠ ميكروجرام/كج/د بالفئران (rats) والقطط
داي إيثيل ستيل بمترول (Di ethyl stil bestrol)	٨٠-٢٠ ميكروجرام/كج/د	٢٠٠ ميكروجرام/كج/د بالقروود (rhesus)
داي فينيل هيدانتون (Diphenyl hydantion)	٢ ملج/كج/د	٥٠ ملج/كج/د بالفئران (mouse)

الباب الثالث

**آليات فعل السموم و الملوثات البيئية
على الجهاز التناسلي**

آليات الفعل (Modes of action) :

تعد المعلومات المتاحة و المعروفة عن العمليات الأساسية المنظمة للتطور و طريقة فعل السموم المؤثرة على الجهاز التناسلي في الجنين (Embryo / Feto toxic agents) أو المركبات المشوهة (Teratogenic agents) غير كافية .

وهذا توضح عدد من الممارات و التي من خلالها تتدخل بعض المواد الغريبة كالمواد السامة و الملوثات البيئية و الكيماويات ولو نظريا مع التناسل و التطور .

و عموما فالسموم التناسلية و المواد السامة للجنين و كذلك المواد المشوهة له تسبب تأثيراتها الخطرة من خلال عدة مسارات متتابعة :

١- الآليات (Mechanisms) :

ربما تسبب المواد السامة التناسلية واحد أو أكثر من أنواع التغيرات التالية :

- ١-١- شذوذ كروموسومي (Chromosomal aberrations).
- ١-٢- اضطراب في الانقسام الخلوي و اضطراب في الأنظمة الأنزيمية .
- ١-٣- تغيرات في تركيب الحمض النووي و تخليق البروتين .
- ١-٤- نقص في كمية المكونات الأساسية اللازمة للتخليق الحيوي .
- ١-٥- اضطراب في تنظيم الماء و أنزيم الأليكتروليات .
- ١-٦- تغيرات في صفات الغشاء .

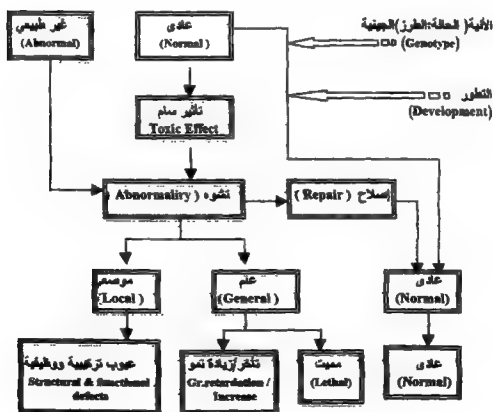
٢- نشوء المرض (Pathogenesis) :

- ربما تقود الاضطرابات السابقة وآلياتها إلى تشوهات في تخليق أو تكوين الجنين و التي تصبح ظاهرة بالممارات التالية :
- ٢-١- زيادة أو نقص في معدل الموت الخلوي .
 - ٢-٢- حدث التخليق الحيوي .
 - ٢-٣- اضطراب ميكانيكي في تركيب الأنسجة .

- ٢-٤- اضطراب من الخلية للخلية المجاورة (Cell to cell contact) .
٢-٥- زيادة في تكوين النمط المورفولوجي الوراثي (Morphogenic pattern) .

٣- التكوين الاشكلي : اللامورفولوجي (Dysmorphogenesis) :

في حالة ما إذا كان التلف الناتج كبير حتى أن عمليات الصيانة اللازمة ليست كافية لهذا المستوى ، فإن التكوين اللامورفولوجي سيحدث لأن عدة خلايا تتكون بالتأثير على التركيب و الوظيفة الفاضجة للأفراد المتطورة ، شكل رقم (١-٣) .



شكل رقم (١-٣) : التطور العادي والغير عادي

٤- التأثيرات (Effects) :

تتألف عدد كبير من التأثيرات التشوهية للمواد القريبة كالمسموم و الملوثات البيئية السامة التناسلية : كالأضطرابات الوظيفية و الإحصائية و التركيبية و العيوب التطورية كاللتشوهات (Malformation) وتأخر النمو (Growth retardation) والموت بالرحم (Intrauterine death) :

٤-١- الإضطرابات الوظيفية بعد الولادة :

بالنسبة للكائنات المتلائمة (adapted) للحياة بعد الميلاد حيث التكوين وتكشف الأعضاء يحدث طبيعيا في الرحم فإن هذه العمليات تأخذ مكانها خاصة بالنسبة للكائنات الحساسة لتأثيرات الكيماويات والكحولات والإصابة الفيروسية كالإصابة بفيروس الروبيلا (Rubella) أو بالبلازما السامة (Toxic plasma) .

وتعاقب هذه التأثيرات ليس بالضرورة أن يحدث عند الميلاد كالتشوهات ولكن ربما تصبح واضحة خلال السنوات الأولى من الحياة أو في مرحلة النضج (Adulthood) وتكون في صورة إضطرابات وظيفية للأعضاء . و الفترة الحساسة (Sensitive period) لا تماثل فترة الحساسية لحث العيوب التركيبية والتي نسبيا ما تكون قصيرة وتترامن أساسا مع فترة تكوين الأعضاء والتطور وقد تتأخر كثيرا فترة الحساسية لحث الاضطرابات الوظيفية أو قد تستمر حتى بعد الميلاد ، وهذه حقيقة خاصة للتطور بالجهاز العصبي و الأعضاء التناسلية و التي تستمر لمدة طويلة بعد الميلاد . و تشمل الاضطرابات الوظيفية كل من الاضطرابات التمثيلية واضطرابات في جهاز المناعة و الاضطرابات التناسلية والاضطرابات السلوكية .

وتتداخل بعض المواد الكيميائية مع أنظمة الإنزيمات وتقود بدورها إلى إضطرابات في العمليات البيوكيميائية فعلى سبيل المثال تسبب تشوهات في التمثيل والإخراج للمواد الغذائية .

أما الإضطرابات المناعية فغالبا لا تظهر حتى بعض الوقت عقب الميلاد وتتحدد طبيعة وطول بقاء العيب الناشئ على حدوث التعريض وقت مرحلة التطور .

في حين لا تظهر العيوب التناسلية نفسها إلا بعد البلوغ (Puberty) . أما الإضطرابات السلوكية فربما تكون ناتجة بسبب اضطراب في التكوين المورفولوجي و الوظيفة الناضجة للجهاز العصبي المركزي و لكن أيضا خلال الاضطرابات في تكوين جهاز الغدد الصماء .

٤-٢- الإضطرابات الخصوبة (Fertility disorders) :

إن تكوين وتطور الجهاز التناسلي لهو عمليات معقدة تتضمن عمليه تكوين الجاميطات (Gametogenesis) وتطور الأعضاء التناسلية وهرمونات الجنس والسلوك الجنسي .

ونظرا لطول المدة بين التكوين والنضج الوظيفي و الذي يأخذ وقت طويل قبل الولادة (Prenatally) تحت العيوب و التي تصبح ظاهرة وهي عدة فترات حساسة تظهر المواد الكيميائية تأثيراتها الضارة خلالها والتأثير الأكثر وضوحا هو خفض الخصوبة (Reduced fertility) .

وخلال فترة قبل الولادة فإن تكوين / حجرة الخلايا الجرثومية الأولية ربما تضطرب ، فيكون الجنين الإثني (Female fetus) حساس بدرجة خاصة لتداخل الكيماويات ولهذا فكل خلايا البويضة (Oocytes) تتكون قبل الميلاد و لهذا لا تتكون خلايا جنسية أوليه بعد الميلاد ولهذا فتأثيرات هذه المركبات تتدخل مع عمليه تكوين البويضة (Oogenesis) مرة أخرى . أما تكوين المنى (Spermatogenesis) فلا تبدأ حتى بعد الميلاد و حتى البلوغ .

ومع أن التعريض قبل الولادة للمواد الكيماوية ربما يؤثر أيضا على حيوية الذكور سواء مباشرة خلال التداخل مع تكوين الخلايا الجرثومية (Germ cell) أو غير مباشرة بالتحكم الهرموني في عملية تكوين المنى والقوة الجنسية ، جدول رقم (٣-١) .

و تلعب الهرمونات أيضا دورها الهام في التطور والتكشف (Differentiation) و وظيفة الأعضاء التناسلية ، فتخليق الهرمونات الاسترويدية ربما يتأثر خلال التأثير على الإنزيمات التي تتضمنها أو خلال التداخل مع مستقبلات الهرمون . فالنقص في هرمونات الإندروجينات (Androgens) خلال تطور الأعضاء التناسلية ربما يؤدي إلى تثنيث الأعضاء الذكرية بالجنين ، كما أن الزيادة في الإندروجينات تؤدي إلى تنكير الجنين المونث .

كذلك تتداخل بعض التأثيرات في الكبد مع التمثيل للهرمونات الجنسية مؤدية لحد الإخصاب ومثل هذه المواد المحثة لتأثيرات في الكبد أثناء فترة ما قبل الولادة هي :

- البيفينولات عديدة الكلور (Polychlorinated Biphenols : PCB,s)
- مركب نترا كلورو داي بنزون ديوكسين (Tetrachloro Dibenzone : Dioxine : TCDD)

وبعد الميلاد فإن عملية تكوين المنى بالذكور ربما تتأثر حتى تصبح غير كافية أو غير عادية كذلك حركتها وتطوّلها وربما تقل سعة الإخصاب أو تغيب . كذلك فعيوب تغيرية تشريحية في طبقة الطلائية الجرثومية (Germinal epithelium) و التي تؤدي للعقم .

أما بالنسبة للإناث فعمليات التبويض (Ovulation) وفترة الدورة (Menstrual) و الإخصاب والفرس (Implantation) وبقاء الحمل وأثناء المخاض : الوضع (Parturition) والرضاعة وسلوك الأم (Maternal behavior) ربما يتأثر .

٤-٣- العيوب التركيبية الغير طبيعية (Malformations) :

حيث تضم العيوب التركيبية كل الأشكال الغير عادية (Abnormalities) و التي تكون مرئية أو يمكن إثبات وجودها (Demonstrable) عند الميلاد أو عند الإجهاض (Abortion) . .

جدول رقم (٣-١): أمثله للمركبات الكيميائية المؤثرة على أعضاء الجهاز التناسلي :

اسم المركب (مجموعة)	الجهاز التناسلي الذكري	الجهاز التناسلي الأنثوي
١- الستيرويدات (Steroids)	الستيروجن الطبيعي الستيروجن المخلوق (مضاد الستيروجن) الإندوجين (مضاد الإندوجين) البروجستين	الستيروجن الطبيعي الستيروجن المخلوق الاندروجين البروجستين
٢- مواد العلاج المؤلكة (Alkylating chemotherapeutic agents)	إسبرات حمض ميثان سلفونيك (EMS, MMS) نيتروسل بوري (MNU, BCNU, CCNU) الفينورالينك (أروكلارين) تيمولين إيميتات (TEM, TEPA) مركبات الكوبالينترينوجينيه (سيفلو فوسفاميد)	
٣- مضادات التمثيل (Antimetabolites)	مضاد حمض الفوليك (ميثوتركسات) حمض الفوليك (6-MP, 5-FU, Azo) بوردين - سيكلوزين - أرغينين	
٤- مثاقير مضادة للرجعة (Antitumor)	لكتينوجيسين - أروميسين - بايومييسين - دايو ميسين	
٥- مثاقير متنوعة : ١-٥- للعلاج النفسي Psychopharmacology ٢-٥- موانع الأدرين Adrenergic blocking ٣-٥- مسهلات البول (Diuretics) ٤-٥- مضادات العدوى (Antibiotics)	رغرين - فينوتازين مثبطات الأزيم مونامين أكسيديل جوتيلين ترازين - سيرولاكسون دايفلثرون - نيتروفلورون	رغرين - فينوتازين سيكلوفوسفاميد - أسيكلافيرين - سيروتونين مثبطات الأزيم مونامين أكسيديل
٦- مسهلات متطايرة (Volatile Anesthetin)	هالوثان - ميثوكسي فلوريد	
٧- قوسية سكر (Hypoglycemia)	كلور بروفاميد	
٨- إدمان كحولي (Chronic alcoholism)	كلور إيثيل ثيورام داي سلفيد	

وهناك معايير أساسية لتقدير أثر الكيمويات المشوهة (Teratogenicity) في حيوانات التجارب ، فالتشوهات التركيبية عادة ما تكون ثابتة وتتميز بتغيرات تشريحية .

والعيوب التركيبية أساسا تحدث في فترة الجنين (Embryonic) ، بينما العيوب الوظيفية تظهر خلال فترة الجنين (Fetal) والمراحل الأخيرة من التطور .

والتكوين المورفولوجي هي عمليات معقدة تشمل التزايد الخلوي (Proliferation) والهجرة (Migration) والتداخل وفي النهاية يؤدي إلى تكشف وتنظيم الأفراد : ففي الجنين الذكري فإن أغلب أعضاء الأجهزة تتكون في الفترة بين الأسبوع الثالث (أسبوع عقب الإخصاب) والعاشر بعد أول يوم من آخر دورة طمث .

ويمكن التمييز بين التشوه الفردي و العديد فمصطلح الأعراض المترافقة (مجموعة أعراض تظهر في وقت واحد : (Syndrome)) والمستخدم للإشارة إلى نمط مميز (Recognizable pattern) من التشوهات و التي يفترض أن لها نفس السبب مثل (Fetal alcohol syndrome) و الذي يتميز بترافق تشوهي بالحنفي وجهي (Craniofacial) ونهايات الجهاز العصبي المركزي والأوعية القلبية (Cardiovascular) . أما الإصطلاح (Anomaly) فيطلق على التشوهات الناتجة من تغيرات تركيبية و كمثال لها هو (Anencephaly) و الذي يكون غائب كاملا من أنسجة المخ ومتحدا مع تشوهات الأذن و العين و الرقبة . في حين أن تداعي الخواطر (Association) نمط مميز للتشوهات التي لا تكون له أعراض مترافقة (Syndrome) أو (Anomaly) ، وكمثال لها هو (VATER) و المميزة بتشوه الفقرات (منتظم -قصبه هوائية -مريئ - والكلى)

٤-٤- تأخير النمو (Growth retardation) :

تأخير النمو في الذكور تعني تأثير عام للسم أو المواد المشوهة (Teratogenic) .

ويعد النمو الجنيني في الشهور الأخيرة (Fetal growth) معيار هام في تقدير المركبات المشوهة ، فتعاطى المركبات و بجرعات سامة للأم ربما

تسبب تأخر نمو الرحم (Intro uterine growth retardation) و هو ما يظهر نفسه في صورة تغيرات بالجسم أو وزن العضو بالجنين أو بالجنين خلال الشهر الأول (Neonate) وتأخر النمو قد يكون عكسي أو غير عكسي أو ربما يكون معوض لها .

ومن أمثلة هذه المركبات الكحوليات و الوارفارين كمضاد للتجلط (Warfarin) وكذلك المواد المخدرة (Narcotics) وكذلك يظهر مع أطفال الأمهات المدخنة خلال الحمل وهو ما يعطى مواليد منخفضة الوزن ، أيضا يعد الإمداد الغير كافي بالأكسجين أو الغذاء للجنين يؤدي لتأخر النمو . كذلك تسمم الأمهات الحوامل بالرصاص (Toxemia) و الذي يقلل من سعة المشيمة و الذي يؤدي بدوره لإعطاء مواليد منخفضة الوزن .

٤-٥- الموت خلال الرحم (Intra uterine death) :

يفقد عدد كبير من أنواع الحمل المبكر : البيض المخصب : (Fertilized ova) قبل الأوان الطبيعي للحمل (full term) وهو ربما يحدث في الفترة بين الإخصاب (Fertilization) و الغرس (Implantation) وتمثل نسبتها ٣٠-٨٠% أو عند وقت الغرس وتمثل نسبتها ٢٠-٦٠% أو خلال المراحل المختلفة عقب الغرس و لهذا يفترض أن حوالي الربع فقط (٢٥%) من الإخصاب الكلى يقود لميلاد طفل .

ولقد عرف الإجهاض (Abortion) بعدة طرق مختلفة و عرفته منظمة الصحة العالمية (WHO) على أساس مفهوم وزن الحمل كمقياس أو على أنه أبعاد أو طرد (Expulsion) لنواتج الحمل بزنة ٥٠٠ جرام أو أقل بعد ٢٠ أسبوع في حين ميلاد الطفل بزنة ٥٠٠ جرام و قبل ٣٧ أسبوع من الحمل يعرف على أنه ميلاد قبل ناضج أو غير مكتمل (Premature birth).

ويسمى طرد الحمل بعد ١٦ أسبوع وقبل ٢٨ أسبوع من الحمل بالخلاص الغير ناضج (Immature delivery) وهو ما يعطى ميلاد لطفل قبل الأسبوع ٢٨ ، أما قبل الأسبوع ٣٨ فيسمى بالخلاص قبل الناضج (Premature delivery) وهو ما يعطى ميلاد غير ناضج (Premature birth) .

وموت الجنين غالبا ما يصاحب بشذوذ كروموسومي و تشوهات في
الذرية وعموما فالتشوهات الخطرة تؤدي لموت الجنين .
و الإجهاض التلقائي هو الطريق الوحيد الاختياري للحمل الغير طبيعي
، ومن الأهمية بمكان الأخذ في الاعتبار في هذا الصدد التتويه بصعوبة
فحص نواتج الإجهاض .

و عند بلوغ النسبة المئوية للتشوهات ٢% في جنين الشهر الأول (Neo nato)
فإنها تؤدي إلى ٥٠ % إجهاض .

و التشوهات الغير طبيعية المتكرر ملاحظتها تتضمن عيوب قسي الأنبوب
العصبي (Neural tube) و الشق الحلقى (Cleft plate) و شق الشفاه (Cleft lip) و
الأزمع : زيادة عدد الأصابع في اليد (Poly dactyly) و عيوب قلبية .
وللموت الحمى عدة أسباب : كالعدوى والتعرض للكيماويات والملوثات
البيئية والعوامل الغذائية و الشذوذ الكروموسومي ، وقد يكون ذلك الموت
من خلال تأثير مباشر للمادة أو الملوث الكيميائي أو من خلال طريق غير
مباشر وذلك عن طريق تأثيره السام على الأم أثناء الحمل خاصة و يجب
الأخذ في الاعتبار هنا صعوبة التمييز بين التأثير المباشر و التأثير الغير
مباشر ، وفي كلتا الحالتين فغالبا ما يعتمد على جرعة المركب أو الملوث
الكيميائي .

و فقد الحمل غالبا ما يحدث قبل أو بعد الزرع فإذا مات الجنين مبكرا في
الحمل (Gestation) فإنه يعاد امتصاصه وفي هذه الحالة لا يظهر إلا مكان
الامتصاص . أما إذا حدث الموت في مراحل متأخرة فاحتمال إعادة
الامتصاص بعيد وهذا تكون النتيجة جنين ميت في الرحم ويتم طرده وأبعاده .

٤-٦- تأثيرات أخرى (Other effects) :

بجانب التأثيرات السابقة توجد تأثيرات أخرى كتأثيرات العقاقير على
الأجنة في الشهر الأول (Neonates) و عادة ما تكون هذه التأثيرات نتيجة
تعاطي الأم للعقاقير الطبية خلال الثلاث شهور الأخيرة من الحمل (Last
trimester) أو خلال الخلاص . وبالرغم من أن هذه التأثيرات قد تكون
خطرة ولكنها غالبا ما تكون عكسية .

والأمثلة التي تتضمن الأعراض الناجمة على الأجنة في الشهر الأول بسبب استخدام الأمهات للعقاقير المخدرة (Narcotics) وكذلك العقاقير النفسية (Psychopharmacological) و الحبوب المنومة (Sleeping pills) أو الخافضة للضغط (Hypertension) نتيجة استخدام الأم للمواد المضادة للضغط العالي (Anti-hypertensive) أو المخفضة للسكر (Hypoglycemia) كذلك أدوية البرقان (Hyperbilirubinemia : Jaundice) كتماطي السلفوناميد .

وتأثيرات أخرى ربما تحدث خلال فترة الحمل فالباربيتورات والكحول والأمفيتامينات والديازيبام (Diazepam : Valium) تؤثر على نوم الجنين (REM) .

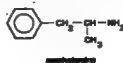
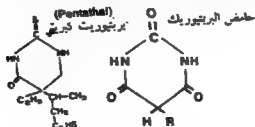
٤-٧-تسرطن المشيمة الناقلة (Transplacental carcinogenesis) :

تكون أنسجة الجنين (Embryonic fetal tissues) شديدة الحساسية للتسرطن للنشاط خلاياه المولد العالي (Proliferate activity) . وتسرطن المشيمة الناقلة هو تطور للنشوء الورمي (Neoplasia) في قطع سليل المرأة (Off spring) و المتعرضة لتأثيرات هذه المركبات خلال الحمل مثل مركبات النيتروز والهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات و الميكوتوكسينات .

وبالنسبة للجنين الذكري فهناك مركب واحد معروف في أنه مسبب لتسرطن المشيمة الناقلة وهو داي إيثيل أسيتيل بمسترول (DES) .

أما أدينوكارسينوما المهبل (Adenocarcinomas) فلو حظ في المرأة الشابة والتي تعاطت أمها مركبات مسببة للإجهاض المتوعد (Threaten abortion) .

وبصفة عامة تتزامن الفترة الحساسة لتسرطن المشيمة الناقلة مع تكوين الأعضاء المتأخر ومع قلة من الاستثناءات فإن الأورام لا تظهر نفسها حتى مرحلة البلوغ (Adult hood) .



وفي نفس الوقت فبعض المركبات لها كل من التأثير المسرطن والمشوه و لكن هذا لا يتضمن أو يلمح لكل صفات المسرطنات وأيضاً المشوهات . فمركب داي إيثيل أسيتيل بسترول (DES) هو الوحيد المعروف كمسبب للتشوهات الغير طبيعية كالأورام الغدية : أدينوماس (Adenomas) والأورام السرطانية الغدية : أدينو كارسينوما (Adenocarcinoma) للعضو المستهدف كعنق الرحم والمهبل (Cervix & Vagina) .

4-8- التأثيرات المباشرة و الغير مباشرة :

إن إصابة الجنين (Embryo / Fetus) المتطور ربما تكون مباشرة أو غير مباشرة . و المسبب الأساسي للإصابة الغير مباشرة هي :

- التغيرات في كيس المح والمشيمة (Yolk sac & placenta) .
- التغير في الدورة الدموية بين الأم والجنين (Embryo / Fetus) .
- ببعض الحالات يكون مرض المشيمة نفسه هو المسبب للتشوهات الجنينية الغير طبيعية فالتغيرات في المشيمة الأكثر غلبة تكون نتيجة أمراض بالأم أو شذوذ كروموسومي في الجنين أو الإناث التي تعاني من أورام بالمشيمة أو زيادة في وزنها وهو ما يؤدي لنقص في وزن الجنين ويحدث بالمشيمة الغير كفي (Insufficiency placenta) نتيجة للتغيرات في الإمداد الدموي بالأم والنتائج عن الإندداد المشيمي (Infarction) نقص في وظيفة المشيمة .

ويحت مركب تريبان بلو (Trypan blue) علي التأثيرات التشوهية في الفئران (rat) و تري هذه التأثيرات علي أنها ليست من تداخل مباشر مع الجنين و لكن من كونها إضطرابات في وظيفة النقل لكيس المح مسببة إمداد غير كافي بالغذاء للجنين .

كذلك فقد تكون المشيمة عضو مستهدف للكيمويوسات و المركبات و الملوثات و السموم البيئية و العقاقير الطبية و التي في النهاية تؤدي إلى تأثير تشوهي أو تأثيرات أخرى علي التامبل كما في حالة الكاديوم (Cadmium) و مثل هذه المركبات ربما تسبب نقص في وظيفة المشيمة لتداخلها مع النقل المشيمي والدورة المشيمية الرحمية و وظيفة الغدد الصماء والتمثيل المشيمي خلال التحولات الحيوية .

و أيضا التغيرات الفجائية في الدورة الدموية بين الأم و الجنين ربما تكون سبب لتطور هذه التأثيرات . كذلك تعد التقلصات (Spasms) في شرايين الأم تؤدي إلى زيادة في نقص الأكسجين : هيوكسيا (Hypoxia) ، أما مشتقات الأمين للأرجوت (Argotamine) أو مستخلصات الأرجوت فإنها تسبب موت الجنين كنتيجة للتأثير الإنقباضي الوعائي الشديد (Vasoconstriction) .

البحث الوبائي : الإبيديميولوجي (Epidemiological Research) :
يدرس علم الأمراض الوبائية (الأمراض السائدة الإنتشار) وجود و عدد الحالات المرضية الموجودة نتيجة إنتشار مرض سائد (وبائي) معين و هناك طرق مختلفة للبحث الوبائي يمكن إستخدامها لتقدير تأثيرات المواد الكيميائية و السموم و الملوثات البيئية :

١-دراسات وصفية (Descriptive studies) :

و تقوم هذه الدراسات بتوصيف التظاهرات الغير طبيعية (Abnormalities) تبعا لحالات تكرارها (Frequency) ونوع الجنس و السلالة السائدة بها أكثر و متغيرات أخرى مختلفة .
و الدراسات الوصفية تكون مفيدة بدرجة خاصة في تكوين الإفتراضات (Hypothesis formulating) عن العلاقة المحتملة بين التعرض للمواد الكيميائية و وجود العيوب التطورية (Developmental defects) فهي في العادة إستعادية في طبيعتها (retrospective) مثل دراسات الحالات و دراسات المراقبة للمسح (surveillance) :

١-١-دراسة الحالة (Case studies) :

تصف دراسة الحالة واحد أو أكثر من حالات العيب التطوري (Developmental defect) و التي يمكنها أن تعطي زيادة للشك أو الإستنباه و الذي ربما يكون علاقة بين الجرعة المعلومة من المركب أو العقار أو الملوث و العيب الناجم . وفي العديد من الحالات ذات الصلة فإن مثل هذه

الحالات لا يمكن وأن تترسخ أو توطد بشيء من التأكيد ولكن دراسات الحالة ربما تمد بإشارة أولي بأن المادة الكيميائية أو الملوث لها تأثير عكسي على التطور فحمض فاليريوك (Valproic) و الريتينويك (Retinoic) و الوارفارين علي سيول المثال و التي تأكد مؤخراً أنها مركبات مشوهة (Teratogenic) كنتيجة لدراسات الحالة .

فالتأثيرات التشويهية تعزي في بعض الأوقات إلي استخدام العقار بطريقة جائرة و غير عادلة وهو ما حدث مع عقار بنديكين (Bendectin) و المستخدم خلال حالات الحمل يعتبر عقار تشويهي علي أساس دراسة الحالة و لكن مع الدراسات المكثفة و المتحكم فيها جيداً أظهرت أخيراً أنه ليس المسبب .

١-٢-دراسات مراقبة (مسح) : (Surveillance studies) :

حيث تجمع المعلومات روتينياً ثم تحلل وينشر التقرير الخاص بهذه النتائج دورياً و عادة ما تنفذ هذه الدراسات علي مجاميع كبيرة من الكائن المعامل و أغلب أشهر عاملين مشوهين هما فيروس الروبيلا (Rubella) و عقار الثاليدوميد (Thalidomide) و يجب أخذ دراسات المسح بعين الاعتبار كوسيلة مساعدة في البحوث الوبائية المتقدمة .

٢- الدراسات التحليلية (Analytical studies) :

و تقدر هذه الدراسات التحليلية قيمة المشاركة بين العوامل المحتملة و التشوهات (Malformation) وربما تكون هذه الدراسات ذات طبيعة إستيعادية (retrospective) أو متوقعة (prospective) و أهدافها تكون في إيجاد علاقة بين المادة الكيميائية و العيوب الغير طبيعية خاصة مع تتبع أي تغيرات يمكن و أن تحدث :

٢-١-دراسات القطاع العرضي (Cross-Sectional studies) :

وتهدف هذه الدراسات للوقوف علي كيفية حدوث التغيرات الغير طبيعية في مجموع ممثل و كيفاً تكون أي علاقة ناتجة عن عامل مسبب

(causal factor) . فالدراسات التي تمجّل كل حالات التعريض لعقار خاص على سبيل المثال تتضمن مثل هذا النوع من البحث .

و يعيب هذه الطريقة أن الذاكرة تلعب دور هام في التقرير النهائي (Over reporting) غالباً ما يأخذ مكانه وهذا يستوجب (Entail) بأن التشوهات الغير عادية تكون قررت باستمرار عن الحالات العادية فعلي سبيل المثال حمض الريتينويك (retinoic acid) أدى إلى ٨٤ حالة عيب تطوري بينما في الدراسة المتوقعة فإنخفاض وأظهر ٣٨ حالة فقط .

و البحث الإبيديميولوجي له أيضاً نقاط ضعف ففي حالة العقاقير فإن الحصر يكون بسيط جداً وغالباً ما يأخذ الحذر فالمرضى و اللذين وصف لهم العقار ربما يعبروا أيضاً دوراً هاماً في تطور و نمو العيب .

أما في حالة التعرض المهني (Occupational exposure) فالبحث فيها أكثر صعوبة لإستمرارها فترة طويلة ومع طول مدة التعريض فغالباً ما يكونوا غير مدركين لذلك وهو نفسه ما يحدث في التعرض البيئي (Environmental exposure) .

كما أن هناك صعوبة أخرى في تقدير مادة ربما تكون هي العامل المسبب وفي نفس الوقت يكون في الغالب التعريض لأكثر من مادة . فغالباً ما يكون تعامل العاملين بالزراعة و معامل الكيماويات مع العديد من الكيماويات المختلفة وإحتمالية التداخل بين هذه الكيماويات ربما يحدث ويعطي زيادة في التأثيرات و ربما تأثيرات جديدة ففي الغالب من الصعب تقدير ما هو المسبب الحقيقي لزيادة الضرر خاصة إذا ما كانت هناك زيادة طفيفة في تكرارها و أبعد من ذلك فهناك أيضاً دراسات إبيديميولوجية في المراجع تشير بخطورة التعرض المهني على التطور الجنيني (Embryo / Fetus development) فالخطورة عادة ما تحدث حالة التعرض للمستويات التي تكون سامة للأم كما تتضمن العيوب التطورية في نواتج الإجهاض (Abortion) .

وتكون قيمة البحث الإبيديميولوجي محدودة أيضاً بعدد كبير من العوامل و التي يحتاج لأخذها في الاعتبار مثل سمة الحياة (Life style) و العادات

الغذائية و العمر والسلالة (race) و تعرض الأباء (Paternal) و التشخيص الغير سليم . وبعد تسجيل عيوب المواليد الروتيني مصدر آخر هام للبيانات الإبيديميولوجية و التي تعضد تكرار العيوب التطورية و التي في هذه الحالة يمكن تتبعها وتتبع مسبباتها و تقديرها .

٢-٢-دراسات مراقبة الحالة (Case-control studies) :

حيث يقارن هذا النوع من الدراسة تكرار الإضطرابات التطورية و زيادة التعرض لمادة ما لها جهد تشوي مع مجموعة للمقارنة لا تعطي عيوب تطورية ، فنقطة البداية عادة ما تكون هي الأفراد الظاهر بها عيوب تطورية بينما مجموعة الكونترول (المقارنة) تتكون من أفراد لها عيوب أو بدون أي عيوب تطورية علي الإطلاق . و هذه الدراسات عادة ما تكون إستيعادية (retrospective) .

وكمثال تمدنا به هذه الدراسة عند إستخدام العقاقير علي الأمهات أظهرت عيب تطوري متخصص حيث تقارن النسبة المئوية لمستخدمي هذه العقاقير بين الأمهات مع النسبة المئوية للمستخدمين خلال مجموعة الكونترول للأنهات التي لها طفل بدون أو بعيب مختلف ، حيث يلعبن الأمهات دور هام فإختيار مجموعة المقارنة ربما تسبب أيضا مشاكل في هذا الصدد .

وتتميز هذه الدراسة بسرعتها النسبية و الكافية منطقيا و لهذا فهي الطريقة الشائعة في البحث للأطباء (Physicians) .

٢-٣-دراسات جماعية (Cohort studies) :

وهذه الدراسات عادة ما تكون متوقعة (Prospective) حيث تسجل إستخدام العقاقير أو التعرض للمواد الكيميائية خلال الحمل و تطور العيوب عند الميلاد . و تكرار العيوب التطورية يقارن بالتبعية مع الأمهات التي لم تستخدم هذه العقاقير أو التي لم تتعرض لها .

و تتميز هذه الطريقة بوضوح العلاقة و التي يمكن دراستها بين التعريض والتأثير والقياسات تكون عالية النوعية و التداخل المحتمل و الممكن فرضه و يعيها تطلب بعض السنين قبل التوصل إلى نتائج لأن استخدام عدة عقاقير أو التعرض لعدة عقاقير أو مواد كيميائية يكون غير عادي أو لأن عدة شواذ يكون نادر ففي حالات ما فإن عدد كبير من المواد يحتاج إليها الأخصائي لتقييم النتائج .

فعلى سبيل المثال التبخين خلال فترة الحمل يؤدي إلى ولادة أطفال ناقصة الوزن حيث أقرحت علاقة بين التبخين و التعقدات المترتبة خلال فترة الحمل ، جدول رقم (٢-٣) :

جدول رقم (٢-٣) : العلاقة بين التبخين و التعقدات المترتبة عليه خلال فترة الحمل

تبخين أقل من ٢٠ سيجارة / يوم	تبخين ٢٠ سيجارة / يوم	غير المدخنين	الصفة
٦٥٨١	١٥٣٢٨	٢٨٣٥٨	عدد المواليد
٣٣,٤٠	٢٨	١٠٠٠ / ٢٣,٣٠	الموت قبل الولادة
٢٨,٩٠	٢٠,٦٠	١٦,١٠	Premature detachment of placenta
١٣,١٠	٨,٢٠	٦,٤٠	Placenta obstructs cervix
١٨٠,١٠	١٤١,٦٠	١١٦,٥٠	Hemorrhages نزيف
٣٥,٨٠	٢٣,٣٠	١٢,٨٠	Premature of rupture of membrane

سبل التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس (Six-linked routes of Elimination)

يكون التخلص من السموم و الملوثات البيئية كمواد غريبة (Xenobiotics) من خلال الطرق الصفري (Minor routes) بواسطة الإنتشار السلبي (Passive diffusion) خلال أغشية الجدر الخلوية و توازنها مع المواد التي تليها في الإزالة وتحدث الإزالة بمثل هذه الطرق في حالات عرضية للوظيفة الكبرى للعضو .

وعليه فإي إفراز أو إخراج أو التخلص من أي مادة سامة من الجسم يمكن و أن تخدم في التخلص من المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية و معدل إزالتها بهذه الطرق الصفري يعتمد علي تركيزها في الدم و مدي قابليتها للتحرك من خلال الأغشية الخلوية و الحجم المزال .

و هناك مسارات أو طرق (Pathways) أخرى للتخلص من المواد الغريبة عن طريق اللبن (Milk) أو البيض (Eggs) أو الأجنة (Fetus) و كلها طرق مرتبطة و مقصورة علي إناث الأنواع و هي مقيدة بدرجة قليلة للأم و لكن قد تكون ذات درجة تأثير علي صحة أو بقاء النسل الناتج .

١- طرق التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس عن طريق اللبن :

- اللبن عبارة عن مستحلب (Emulsion) للبيدات في المحاليل المائية للبروتين لذا فقد يحتوي علي :
- مركبات تكون موجودة في المحاليل المائية لجسم الأم قد تم إمتصاصها علي بروتينات دم الأم .
 - أو في صورة محاليل في دهون دم الأم والتي يمكن أن تمر خلال الأغشية الخلوية الشبكية .

و لذلك فإن إحدى طرق التخلص الصغرى للسموم هي إفراز اللبن
و المحتوي على مدي واسع من المركبات الغريبة (أربعون مركب) من
بينها:

مركبات قطبية : مثل الكحول و الكافيين (Caffeine)
مركبات أقل قطبية :مثل الأدوية و الفيتامينات و بعض الهرمونات
مركبات غير قطبية : محبة للدهون مثل المركبات الهيدروكربونية العضوية
الكلور ونية و الكيماويات الصناعية .

و يعتمد التخلص من المواد الغريبة السامة في اللبن علي فترة نصف
العمر لهذه المواد و التي تكون قصيرة لحد ما في المركبات القطبية و الغير
قطبية حيث يتم التخلص منها سريعا بطرق الإخراج الرئيسية و عليه تكون
النسبة بين الجرعة و التي يتم التخلص منها عن طريق إفرازها مع اللبن
ضئيل جدا فنجد أن ٢٥ % من جرعة السموم الكلور ونية فقط و تفرز بلبن
الأبقار (كالبيادرين و الهكسا كلورو بنزين و الددث) فهي مركبات سامة
محبة للدهون بطيئة التمثيل تحدث تأثيرها السام بالأم الحامل عن طريق
المشيمة لذا تظهر علامات السمية علي الأطفال المولدين و ذلك لتعرض
أمهاتهم أثناء الحمل لمثل هذه المركبات .

يعد إفراز بعض المواد السامة عن طريق اللبن من الطرق الهامة للإخراج
بالجسم بسبب :

- قد يخرج مع اللبن أثناء خروجه من الأم للطفل الرضيع بعض
السموم و الملوثات البيئية كاللدث .
- تتمكن بعض المتبقيات من الانتقال من الأبقار إلي الإنسان المتغذي
علي لبنها أو منتجات هذه الأبقار و يكون خروج هذه المواد مع اللبن
بالانتشار البسيط و من ثم يكون اللبن أكثر حموضة (6.5 : pH) عن
البلازما ، كذلك فالمركبات القاعدية ربما يتم تركيزها في اللبن في حين
أن المركبات الحمضية تصل إلي أقصى تركيز في اللبن عن البلازما .

- كما أن جزء من اللبن يكون في صورة دهن (٣-٥ %) و التي قد تصل إلى تركيز عالي في اللبن لأول مرة بعد الولادة و بالتالي فالمركبات الحيوية الغريبة عالية الذوبان في الدهن ستصبح بتركيز عالي في اللبن .
- أما المركبات الهيدروكربونية العضوية الكلورونية (كالدهنات) والمركبات الهيدروكربونية العضوية الفلورونية و عديدة الكلور و عديدة البروم و البيفينولات عديدة الكلور تتمركز في اللبن حيث يعتبر إفراز اللبن من الطرق الرئيسية للإفراز من الجسم .
- أما بالنسبة للمعادن كالرصاص و الشبيهة بالكالسيوم و كذلك المركبات المخيلية تفرز أيضا في اللبن .

٢- طرق التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس عن

طريق البيض :

تعد الطرق الفسيولوجية المؤثرة على التخلص من السموم الغريبة من الجسم في البيض شبيهة لحد كبير مع متبقيات في اللبن إلا أن الاختلاف هنا هو حدوث الفصل للجزء الليبيدي : مح البيض (Yolk) و من المحلول المائي للبروتين يتكون بياض البيض .

و تتم مثل هذه الدراسات على الدجاج و السمان و رغم قلة النتائج المتاحة عن مسار التخلص للسموم عن طريق البيض إلا أنها تدل على السموم المحبة للدهون و كذلك عنصر الزئبق تفرز بكل الأنواع الواضعة للبيض (Egg laying animals) .

أما التخلص من السموم القطبية في البيض فظاهرة مؤقتة (Transient phenomenon) حيث تتركز في البياض بينما المواد الغير قطبية تتمركز بالمح .

و الحيوانات الواضعة للبيض أقل في مقدرة تمثيلها للسموم الغريبة عن باقي الثدييات فالتعرض لمواد غريبة محبة للدهون يكون تأثيرها أكبر على

الحيوانات الصغيرة الواضحة للبيض و ذلك نتيجة مقدرتها علي تراكم هذه السموم بتركيزات عالية في جسمها كما أن بعض السموم المحبة للدهون كالميركس (Mirex) و المركبات ثنائية الفينيل عديدة البروم لا يتم تمثيلها في الطيور و بالتالي لا يتم التخلص منها سواء بالإخراج الكلوي أو الكبدي و لكن بالطريق الأساسي (البيض) و عليه فالتخلص من مثل هذه المواد بالبيض يكون أقل نفعاً للأم و لكن أيضاً يكون خطر للكائنات الصغيرة عندما يكون التلوث بصورة أكبر .

٣- طرق التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجسم عن طريق الأجنة :

تراكم المواد الغريبة و عملية التخلص منها عن طريق الأجنة و ذلك نتيجة تعرض الأمهات أثناء الحمل لهذه السموم أو نتيجة توزيعها من مخازنها (Redistribution of a preexisting) بأنسجة الأم علي أنسجة الجنين مارة عبر خلايا أنسجة المشيمة ذات الكفاءة العالية لنقل بعض المواد كالأحماض الأمينية و الجلوكوز و الفيتامينات و الأيونات الغير عضوية و التي يحتاجها الجنين لنموه و تطوره و في نفس الوقت تمنع مرور بعض المواد الغريبة الأخرى نتيجة لصفة الاختيارية (Selectivity) .

و علي أية حال فاختيارية حاجز المشيمة تقتصر و تمنع المواد السامة الغريبة ذات الطبيعة القطبية العالية بينما المواد المحبة للدهون تنتشر مساهبا من خلال المشيمة و تتركز في الأجنة بشكل مشابه لما يحدث في أنسجة الأم فالمركبات الهيدروكربونية المهلجنة المحبة للدهون تتركز في كبد الجنين و أنسجته الدهنية .

الباب الرابع

المشيمة والنقل المشيمي

المشيمة والنقل المشيمي ومرور السموم عبر المشيمة (Placenta , placental Transport & Passage of toxicants across the placenta)

تلعب المشيمة دوراً أساسياً في التأثير على تعرض الجنين للمواد المختلفة ، فهي تساعد على تنظيم سريان الدم ، وتعمل كحاجز لبعض المركبات المنقولة . والأهم من ذلك تمثيلها الغذائي للمواد الكيميائية ، وكونها غشاء مكون من الليبيدات نجد أن وظيفتها السماح بنقل المواد في الاتجاهين بين الأم والجنين .

ويتوقف هذا النقل على ثلاثة عوامل أساسية وهي نوعية المشيمة ، والصفات الفيزيوكيميائية للمركب الكيميائي بالإضافة إلى معدل النشاط في تمثيلها الغذائي .

يوجد نوعين مميزين من المشيمة في معظم الحيوانات الثديية أثناء تكوين الأعضاء في الحين . ففي الفئران الكبيرة نجد كيس الملح المشيمي (Yolk-Sac placenta) هو السائد أثناء تكوين الأعضاء المبكر بينما في أنواع (Primates) تكون المشيمة السائدة من النوع (Chorioallantoic) .

فكان يعتقد قديماً ولسنتين طويلة أن إصطلاح الحاجز المشيمي (Placental barrier) له أهمية كبيرة حيث أن وظيفته الأساسية هو حماية الجنين من المواد الضارة التي تمر إليه من الأم .

وتتصف المشيمة بهذه وظائف فهي وجه الإتصال بين الأم والجنين فتقدم الجنين بالغذاء ، وتعمل على تبادل غازات الدم بين الأم والجنين وإزالة السوائل مع الحفاظ على الحمل بتنظيم الهرمونات وتمرير المواد الغذائية الحيوية والضرورية والتي يحتاجها الجنين في نموه وتطوره وذلك مثل السكريات الضرورية والأحماض الأمينية ، بالإضافة إلى أيونات الكالسيوم والحديد وذلك بواسطة النقل النشط أي تمر عكس التركيز من الأم إليه . وعلى العكس من ذلك فإن المواد السامة تمر عبر المشيمة بالانتشار البسيط (Simple diffusion) ويشذ عن ذلك بعض نواتج التمثيل الغذائي والتي تتشابه تركيباً مع البيورينات (Purines) والبيريميدينات (Pyrimidines)

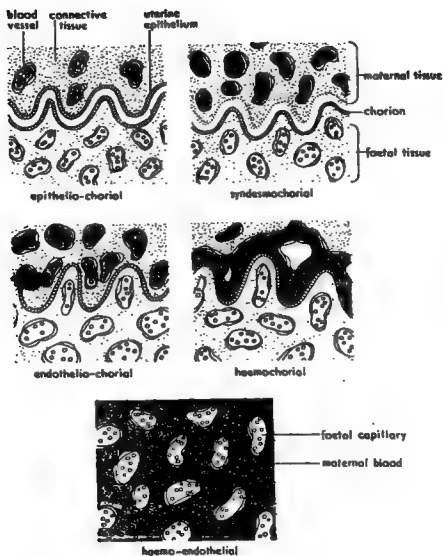
الداخلية (Endogenous) و التي تعتبر مواد التفاعل الأساسية Substrates الفسيولوجية لدورة النقل النشط من الأم إلى الجنين .
و عموما فإن كثير من المواد الغريبة تستطيع المرور عبر المشيمة ،
هذا بالإضافة إلى المواد الكيماوية والفيروسات والممرضات الخلوية مثل
(Syphilis Spirochetes) الأجسام المضادة للجلوبيولين (Globulin Antibodies) ،
وكذلك الخلايا الدموية (Erythrocytes) تستطيع إختراق المشيمة .

وتتكون المشيمة من الناحية التشريحية من عدة طبقات خلوية متواجدة
بين الدورة الدموية في كل من الجنين و الأم شكل رقم (٤-١) .

وتختلف طبقات المشيمة تبعا لنوع الكائن الحي وحالة الحمل ، ففي
المشيمات التي تحتوي على أقصى عدد من الطبقات الخلوية أي الستة طبقت
تسمى (Epitheliochorial) بينما غياب طبقة خلايا (Epithelium) من أنسجة
الأم فإن المشيمة في هذه الحالة تسمى (Syndesmochorial) في حين تواجد
طبقة خلايا الطلائية الداخلية (Endothelial) في أنسجة الأم يؤدي إلى تسمية
المشيمة (Endotheliochorial) وإذا ما غابت هذه الطبقة لتتغمس
(Chorionic Villi) في الدورة الدموية للأم فيطلق على النسيج
(Hemochorial) .

كذلك نجد في بعض الأنواع غياب عدة طبقات مشيمية ، فيطلق عليها
في هذه الحالة (Hemoendothelial) كما بالجدول رقم (٤-١) .
وأثناء الحمل كثيرا ما تتغير المشيمة هستولوجيا داخل النوع الواحد .
فمثلا في بداية حمل الأراتب نجد أن المشيمة تتكون من الستة طبقات
الأساسية (Epitheliochorial) بينما تتكون من طبقة واحدة (Hemo endothelial)
في نهايته .

وأختلاف النوع أيضا يشير إلى اختلافات في تكوين المشيمة ، ففي
الغتران تكون أكثر نفاذية إذا ما قورنت بالمشيمة في الإنسان و التي تكون
أقل نفاذية .



شكل رقم (٤-١) : تخطيط يمثل أنواع المشيمة

جدول (٤-١): الأنسجة التي تفصل بين الأم والجنين :

نوع المشيمة	أنسجة الجنين (Fetal tissue)			أنسجة الأم (Maternal tissue)			التنوع
	Endo thelium	Conn. Tissue	Tropho blast	Epi thelium	Conn. Tissue	Endo thelium	
Epitheliochorial	+	+	+	+	+	+	حصان فرد خلفيد
Syndesmochorial	+	+	+	-	+	+	أظلام ماعز بقر
Endothelio Chorial	+	+	+	-	-	+	قطط كلاب
Hemochorial	+	+	+	-	-	-	إنسان فرد
Hemoendothelial	+	-	-	-	-	-	أرانب فقران خلفيد غنيا

وجدير بالذكر فإن العلاقة الحقيقية بين عدد طبقات المشيمة و بين مقدرتها على التفاض ، لم تدرس بعد ، حيث أنها في الوقت الحاضر لا تعتبر ذات أهمية أساسية في تأكيد توزيع المواد الكيميائية المختلفة على الجنين .

وليس من المؤكد أن تلعب المشيمة دورا في منع إنتقال المواد الضارة من الأم إلى الجنين ، علما بأن المشيمة ذات قدرات بيولوجية تحويلية (Biotransformation) قد تعمل على منع بعض المواد الضارة من الوصول إلى الجنين .

و تمر مادة دايفينيل هيدانتون (Diphenyl hydantoin) خلال المشيمة بواسطة (Passive diffusion) كذلك المواد القابلة للذوبان في الدهون فهي تمر بدرجة أسرع للوصول إلى حالة الاتزان بين الأم والجنين وعادة ما يكون تركيز المواد السامة في الأنسجة المختلفة للجنين متوقعة على مقدرة النسيج على تركيز مثل هذه المواد السامة فمثلا تركيز مادة دايفينيل هيدانتون (Diphenyl hydantoin) في بلازما جنين الماعز يصل إلى حوالي ٥٠% مما يوجد في الأم ويرجع السبب في ذلك إلى وجود الاختلافات في تركيز بروتين البلازما ، وميل مادة دايفينيل هيدانتون (Diphenylhydantoin) إلى الارتباط ببروتين البلازما .

كذلك فإن بعض الأعضاء مثل الكبد في الأجنة والأطفال حديثي الولادة لا تعمل على تركيز بعض المواد السامة وعلية فإن مستويات أقل منها توجد في الكبد و علي العكس من ذلك فإن بعض المواد الكيماوية مثل الرصاص و دايميثيل الزئبق تتواجد في مخ الجنين نتيجة إلى عدم إكمال نمو الحاجز المخ الدموي (Brain Barrier Blood : BBB) .

هذا ويمكن أن يكون السبب وراء حاجز المشيمة الظاهري نتيجة للاختلاف في التكوين الجسدي بين الأم والجنين ، فمثلا تحتوي الأجنة على نسبة ضئيلة جدا من الدهون على عكس الأمهات ، وعلية لا تتراكم المواد الكيماوية المحبة للدهون بشدة مثل تستراكلورو دايبينزون ديوكسين (Tetra Chloro Dibenzen Dioxine : TCDD) .

وبالرغم من وجود الاختلافات الواضحة في نوعية المشيمة وتوزيع الأوعية الدموية وعدد طبقاتها التركيبية ، فإن هذه الاختلافات جميعها لا تلعب نورا محسوسا أو سائد في نقل المركبات الكيماوية و هنا يكون من الأهمية بمكان القول بأن أي مادة تتواجد في بلازما الأم تنتقل إلى حد ما بواسطة المشيمة حيث يكون مرور معظم العقاقير خلال المشيمة بواسطة الانتشار السليبي (Passive diffusion) و الذي يتحكم فيه العوامل الكيماوية الطبيعية (Physio chemical factors) تبعا لقانون فيك (Fick's law) فمعدل النقل يتناسب مع ثابت الانتشار للمادة أو العقاقير و الفرق في تدرج التركيز

(Concentration Gradient) بين بلازما الأم والجنين ، والمسلحة التي يحدث فيها التبادل للمادة ومعكوس سمك الغشاء .

ويعتبر الوزن الجزيئي و معدل النقل و مدته و نوعه سواء أكان نقلا نشطاً أو سلبياً أو ميسراً - (Active or Passive or Facilitated) و درجة الذوبان في الدهون و ارتباط البروتين ودرجة التآلين ، وإنزيمات التمثيل الغذائي في المشيمة ، كلها عوامل مؤثرة .

فالأحماض الضعيفة تنقل جزئياً بسرعة خلال المشيمة نتيجة للاختلاف في درجة الحموضة (pH) بين بلازما الأم والجنين الذي يكون الحيز الموجود به أكثر حامضية .

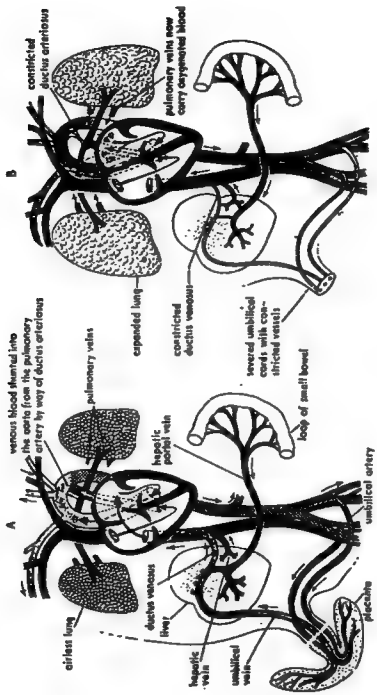
وتعمل المشيمة على الإمساك بالشق المتأين من المادة بينما سريان الدم يشكل العامل المحدد لمعدل سريان المركبات التي تنوب بدرجة أكبر في مذيبيات الدهون .

و تعتبر كيفية إمتصاص المركبات الكيميائية أثناء الحمل ومدى وصولها إلى الجنين والشكل الذي تصل به إلى هذا الجنين تعتبر من أهم العوامل التي تحدد ما إذا كان لها تأثير على الجنين أم لا بينما الأم والمشيمة و حجيرات الجنين (Embryonic Compartments) تشكل عوامل منفصلة (Independent) تتداخل مع بعضها البعض ليكون تأثير شديد في حدوث التغيرات خلال مدة الحمل .

فمثلاً التغيرات الفسيولوجية للأم أثناء الحمل تشمل الجهاز الهضمي والدورة الدموية ، والجهاز الإخراجي علاوة على الجهاز التنفسي شكل رقم (٤-٢) .

وتلعب هذه العوامل الفسيولوجية جميعها دوراً هاماً لتمدد جميع الاحتياجات للجنين في صورة إمداده بالطاقة و إزالة المتبقيات والفضلات (Waste) فيكون التأثير قوى ومؤكد لعملية الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي إضافة إلى إزالة المواد الغريبة (Xenobiotics) .

وعند انخفاض حركة أمعاء الأم ، وعدم تصريف محتوى القناة الهضمية لمدة طويلة يؤدي إلى الإحتفاظ بالمركبات الكيميائية في جزء من



شكل رقم (٢-٤) : دورة الدم بالجفنين قبل الميلاد (أ) و التغيرات في الدورة الدموية بعد الميلاد (ب)

الفئة الهضمية العلوي ، بينما تزداد ضربات القلب وضخه الدم وذلك بداية من الثلاثة شهور الأولى للحمل ، وتستمر طول فترته .

وبينما يزداد حجم الدم يصاحبه انخفاض في تركيز كل من بروتين البلازما والضغط داخل الأوعية الدموية المحيطة (Peripheral) وارتفاع حجم الدم عن حجم الكرات الدموية الحمراء يؤدي إلى حدوث الأنيميا وتورم علم مكونا ما يقرب من ٧٠% في المسافات بين الخلايا ، فيتغير حجم توزيع المادة الكيميائية والكمية المرتبطة منها مع بروتين البلازما . هذا بالإضافة إلى إزداد مريان الدم إلى الكلى والترشيح خلال خلاياها (Glomerular) .

و بالإضافة إلى التغيرات الفسيولوجية في الأم الحامل ، توجد أدلة محدودة لتغير معدل التمثيل الإنزيمي للعقاقير ، فقد وجد زيادة في وزن الكبد يصل إلى حوالي ٤٠% في الفئران الكبيرة وليس في الإنسان .

ويصاحب إزداد وزن الكبد إنخفاض في نشاطها فيتخفّض مستوى نشاط إنزيم مونو أكسجينيز (Monooxygenase) في كبد الأم أثناء الحمل يرجع سببه إلى إنخفاض المستويات الإنزيمية والتنشيط التنافسي بواسطة الإستيرويدات (Steroids) هذا بالإضافة إلى أن إناث الفئران الكبيرة الحوامل تكون أقل إستجابة لمركب فينوباربيتال (Phenobarbital) الذي يعمل على حث أنظمة السيتوكروم مونو أكسجينيز الكبدية (Cytochrome mono oxygenase) .

وتؤثر المشيمة على مرور المادة من الأم إلى الجنين كفيها (Qualitative changes) . ينتج من عدم مقدرة المشيمة كلية لنقل مادة معينة أو قد يكون هذا التأثير نتيجة للتمثيل الغذائي لهذه المادة كلها بواسطة هرمونات المشيمة ثم نقل الناتج من الأيض إلى الجنين .

أما في حالة التغيرات الكمية (Quantitative changes) فنجد أنها تتأثر نتيجة للأيض الجزئي للمادة يتبعه نقل ناتج الأيض هذا بالإضافة إلى نقل المادة الأصلية .

وبالرغم من عدم ثبوت النقل النشط (Active transport) لأي عقار أو مادة كيميائية بواسطة المشيمة إلا أنها تعمل على نقل المواد الداخلية

بواسطة هذا النوع من الإنتقال بالإضافة إلى الإنتقال الميسر (Facilitated transport) .

ونظرا لإختلاف الترتيب التشريحي للمشيمة في الحيوانات المختلفة واختلاف نشاط التمثيل الغذائي : الأيض (Metabolism) بها فإن وجود كيس مح المشيمة (Yolk sac placenta) في القوارض (Rodent) كالفئران أثناء فترة ما من حملها يعطى ميكانيكية أخرى لحدوث التشوه ، حيث تتم عرقلة الانتقال خلال هذا الكيس بسبب ارتباط المادة أو العقار مع مكونات خلايا الغشاء القاعدي للمشيمة .

انتقال المواد إلى الجنين و الجهاز التناسلي

(Transfer to Fetus and Reproductive Organs)

تحتوى المشيمة على نظام مانع (Barrier system) يطلق عليه المانع المشيمي ، ووظيفة الأساسية الاختيارية في الانتقال النشط (Active Transport) للأحماض الأمينية وسكر الجلوكوز والفيتامينات بالإضافة إلى الأيونات الغير عضوية .

وتنتقل بعض المركبات القطبية بدرجة بطيئة جدا بالمقارنة بحاجز المخ الدموي ، فهي تعتبر أقل في إختياريتها وكفاءتها وعلية فإن المواد الكيميائية القطبية تجد طريقها إلى الجنين وكذلك فإن الجنين ليس لديه النظام الكفء لإزالة المركبات الكيميائية القطبية مثله في ذلك مثل المخ .

وعصوما فإن المبيدات الحشرية التي تذوب في الدهون تنفذ بدون أي عوائق إلى الجنين . وحيث أن هذه المبيدات لها القدرة على النفاذ للخارج بسرعة ، فإن تراكمها النهائي يجب أن يحدده التوزيع بين كل من الأم والجنين .

وعلى العكس من ذلك فإن المواد الكيميائية أو نواتج التمثيل للمبيدات القطبية يتوقع وصولها إلى الجنين ببطيء ، إنما بمجرد وصولها إليه يكون التخلص منها ببطيء شديد . ولا تختلف مستويات التراكم لمثل هذه المواد الكيميائية في الجنين عن وجودها في كل مخ وقلب الأم .

هذا وقد وجدت كميات كبيرة من مركب الددث (DDT) و الديلدريسن (Dieldrin) في الغدة المبيضية (Corpora lutea) بالإضافة إلى أنسجة أخرى مثل الكبد والمشيمة والغدة اللبنية .

أما بالنسبة للمبيدات القطبية فلم يثبت وجود أي آثار لمركب الباراثيون في جنين عمرة ٨ شهور و التي تعرضت أمه لجرعة مميتة من المبيد بالرغم من أن قد أثبتت التقارير تثبيط عمل إنزيم الكولين إستيريز في أجنة الفئران الكبيرة التي عوملت أمهاتهم عن طريق الحقن خلال الغشاء البريتوني

بمبيدات الباراثيون و الميثيل باراثيون ومركب (DFP) مما يدل على نفاذ هذه المواد إلى الأجنة وقد قدر تركيز مبيد الباراثيون في بلازما الجنين أقل بكثير مما وجد في المخ، جدول رقم (٤-٢) :

جدول رقم (٤-٢) : محتوى مركب الباراثيون في بلازما الأم والجنين والسائل الأمنيوني

العينات	الوقت (دقيقة)	مركب الباراثيون	النسبة المئوية لتنشيط إنزيم الكولين إستيريز في البلازما
بلازما الأم	١٠	٥٩٣	٤١
	٢٠	١٣١	٤٣
	٣٠	١١٠	٤٤
	٦٠	٤٤,٥	٤٠
	١٢٠	٣٥,٥	٤١
	٢٤٠	٣٠,٥	٢٤
بلازما الجنين	١٠	٣,٨٥	٢١
	٣٠	١,١٠	٢٤
	٦٠	٠,٦٥	٢٣
السائل الأمنيوني	٦٠	لم يمكن تعقبه	-
	١٢٠	لم يمكن تعقبه	-
	٢٤٠	لم يمكن تعقبه	-
	.	لم يمكن تعقبه	-

وهكذا نجد أنه من الواضح وجود نوع ما من الحاجز المشيمي لمرور المبيدات الكيماوية القطبية في الفئران الكبيرة .

ولا يعتبر الحاجز المشيمي (Placental barrier) ذو كفاءة مرتفعة بالنسبة للمركبات الكيماوية الشديدة الذوبان في مذيبات الدهون ، بينما بالنسبة للمركبات القطبية فإن كفاءة هذا الحاجز تصبح عالية ومؤكد بما يعادل ١٠٠ : ١ لمركب الباراثيون .

ونظرا لتوقع مقدرة الجنين على إخراج المواد القطبية ببطيء وكونه أكثر حساسية للمواد السامة عن الحيوانات البالغة و أن تثبيط عمل إنزيم الكولين إستريز يعتبر متوسطا فإن تأثير الحاجز المشيمي على المواد القطبية لا يمكن الإعتداد به كلية .

أما بالنسبة لتركيز المبيدات في الأعضاء التناسلية فتشير الدلائل الغير مباشرة علي حدوث تغيرات قد تكون مورفولوجية أو وظيفية فقد أدت المعاملة بمركب الدنت إلي تثبيط نمو الخصية و الأعضاء التناسلية الثانوية في الطيور : الديوك الصغيرة (Cockerels) و الكلاب التي تغذت علي غذاء يحتوي علي مركب الدنت لمدة طويلة .

الباب الخامس

الانتقال عبر المشيمة

و التمثيل الغذائي و سمية الملوثات
العنصرية (المعدنية)

الانتقال خلال المشيمة والتمثيل الغذائي وسمية المعادن (Placental Transport, Metabolism and Toxicity of Metals)

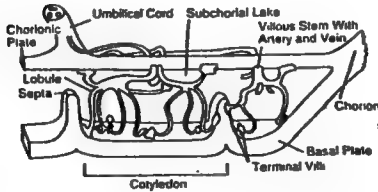
تعتبر المشيمة عضو عامل بين الأم ونمو وتطور الجنين ، فتعمل على تغيير التركيب وتلعب أدواراً هامة أثناء نمو الجنين فهي تقوم بوظيفة كل من الرئة والجهاز الهضمي والكلية بالإضافة إلى عملها كالغدة الصماء فمن حيث التركيب نجد أن المشيمة في الإنسان تكون من النوع (Hemo-mono chrial) بمعنى أن البلاستوسيسنت (Blastocyt) يغزو (Endometrium) مزبلاً بذلك الأنسجة الضامة من طبقة (Endometrial) وتآكل الأوعية الدموية للام بحيث تصبح طبقة المشيمة (Syncytiotrophoblast) الوحيدة على الاتصال المباشر بدم الأم و تغطي طبقة المشيمة (Syncytiotrophoblast) هذه بزوائد دقيقة تعمل على زيادة مساحة السطح والحصول على المواد الغذائية وتبادل الغازات .

ويختلف تركيب سطح المشيمة في الإنسان عن بقية الحيوانات المستخدمة في التجارب العملية ما عدا الجردان (Primates) والتي تحتوي على طبقات إضافية (Trophoblast) تعمل على فصل دم الأم عن الجنين كما في الأرانب و الفئران الكبيرة والصغيرة أو كما في أمهات الكلاب والتي تحتوي مشيمتها على طبقة من خلايا الطلائية الداخلية (Endothelium) والتي تعمل على منع الاتصال المباشر بين الأم والمشيمة .

وكيس المح المشيمي (Yolk sac placenta) و (Lagomorph) في الفئران الكبيرة يستمر في وظيفته طوال فترة الحمل وعليه يلعب دوراً حرجاً في منع نقل الجلوبيولين المناعي (Immunoglobuline) أما بالنسبة للإنسان فلا يعتقد أن كيس المح يستمر في وظيفته أكثر من ثمانية أسابيع من الحمل .

ويبين الرسم التوضيحي شكل رقم (٥-١) قطع سطحي في مشيمة الإنسان في صفحة الكوريون (Chorionic plate) بينما السطح الوجهي للجنين يتجه للصفحة السفلى بالإضافة لوجود منطقة التلاصق النسيجية بين الأم والجنين . وتدخل أوردة وشرايين الجنين المشيمة عن طريق الحبل السري (Umbilical cord) الذي يحتوي على اثنتين من الأوردة وشريان واحد ،

وتتفرع الأوردة حتى تصل إلى فلقات المشيمة (Cotyledons) في القاعدة و
تدخل هذه الأوعية إلى الزوائد (Villi) و التي تتفرع بدورها حتى تنتهي
بالزوائد الطرفية التي تحاط بدم الأم و المعروفة باسم (Lacuna : Sub-chorial lake) .
و يدخل دم الأم للمشيمة عن طريق شرابين الرحم اللولبية (Uterine spiral arteries) و المرتخي من الجهة الطرفية ولا يستجيب لأي من
المواد الموسعة (Vaso active) التي تمر في الأوعية بينما يترشح دم الأم
الموجود بين المسافات البينية للزوائد مما يسمح بنقل الأكسجين و نواتج
التمثيل الغذائي . ويكون حجم الدم الموجود في الزوائد المختلفة (Intervillous)
(ما يقرب من ٢٣-٣٨ ٪ من حجم المشيمة . و نظرا لكبير السطح
المعرض من المشيمة لحجم كبير من دم الأم حتى تقوم المشيمة بوظيفتها
العادية فإن ذلك يدعو إلى تعرضها بنفس القدر إلى المواد السامة وخاصة
المعادن كالكالسيوم والكالسيوم التي تتشابه مع المواد والعناصر الضرورية .
فتتمكن بعض المعادن السامة من النفاذ إلى المشيمة و تتركز هناك أو قد
تنتقل إلى الجنين عبر ميكانيكية نقل الغذاء إليه و لاطالما يزداد إحتياج الجنين
للمواد الغذائية بزيادة فترة الحمل فعليه يزداد أيضا التسمم المشيمي بواسطة
المعادن السامة .



شكل رقم (١-٥) : قطع سطحي في صفحة الكوريون بالمشيمة

العقاقير والسّموم والملوثات البيئية المشوهة للأجنة

تقدر عدد المواد التي اختبرت ويعتقد أنها تسبب حدوث التشوه بحوالي ما يزيد عن ٣٣٠٠ مادة كيميائية تتبع مجاميع كيميائية مختلفة حوسبت وجد أن ٢١% منها تحدث التشوه في معظم أنواع حيوانات التجارب فسي حين أن ٧% منها عبارة عن مواد كيميائية تسبب حدوث التشوه في أكثر من نوع من أنواع حيوانات التجارب بينما ٦٣% من هذه المواد لا تسبب التشوه أما ما تبقى من هذه النسبة وهي ٩% فشكوك في نتائجها العملية . وفيما يلي شرح بشيء من التفصيل لبعض أمثلة لأفراد المجموعات الكيميائية :

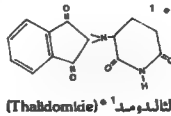
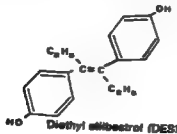
١- مواد لها تأثير سام على التطور :

١-١- الثاليدوميد (Thalidomide) :

ارتفع عدد حالات الأطفال حديثي الولادة المشوهين بدرجة ملحوظة فبلغ ٥٨٥٠ حالة من سنة ١٩٦٠ وحتى ١٩٦٢ نتيجة تصادمي أمهاتهن مركب الثاليدوميد (Thalidomide) حيث أوقف استعماله كلية . وأهم التشوهات التي أحدثها هذا العقار تتلخص في غياب أحد الأطراف (Amelia) أو درجات متفاوتة من قصر العظام الطويلة في الأطراف وخاصة الأيدي (Phocomelia) وهذا بالإضافة إلى تشوهات في القلب والعينين والجهاز الهضمي والجهاز البولي علاوة على تشوهات في الأذنين .

١-٢- داي إيثيل سبسترويل (Diethyl stilbestrol) :

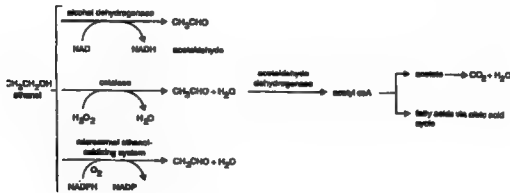
وهو هرمون الإستروجين المصنع والغير ستيرويدي (Nonsteroid) وقد استعمل في الولايات المتحدة الأمريكية وعلى نطاق واسع منذ سنة ١٩٤٠ و حتى سنة ١٩٧٠ لكونه مركب يمنع حدوث الإجهاض ويحث المشيمة على إنتاج كل من هرمون الإستروجين والبروجيستيرون حيث أدى استعمال



الأمهات (ثمانية عشرة حملاً) لهذا المركب قبل حدوث الحمل وبمدة تصل إلى ثمانية عشرة أسبوعاً تسبب في حدوث تشوهات في الجهاز التناسلي بنسبة ٧٥% لإكاث الأطفال المولدين من هؤلاء الأمهات أما ذكور الأطفال فقد تسبب هذا العقار في حدوث (Epididymal cysts) وضمور الخصي ونقص في حجم المائل المنوي ونوعيته وتستمر فرصة حدوث التشوه بتقديم الأمهات في العمر (حتى سن ٢٢ عام بعدها تقل الفرصة) .

٣-١ الإيثانول (Ethanol) :

بالرغم من أن عملية التسمم بواسطة الكحول معروفة منذ الأزل إلا أن ضرره على الأجنة والأطفال حديثي الولادة لم تتفهم إلا سنة ١٩٧٠ حيث ثبت أن أعراض موت الأجنة نتيجة التشوه بالكحولات (Fetal Alcohol Syndromes : FAS) والتي تشمل القحفي وجهي (Carniofacial) وكذلك المظهر الرديء أو الشاذ (Dysmorphism) وتأخر النمو في الأطفال حديثي الولادة والتي تكون مصحوبة بتأخر في الحركات العضلية الإرادية وتأخر في النمو الذهني والعقلي (Intelligence quotient : Iq) والتي انخفضت إلى ٦٨ % فقط. والميكانيكية التي يؤثر بها كحول الإيثيل أو مثاليته ، شكل رقم (٥-٢) في أحداث التشوه غير معروفة وإنما الملاحظ موت مرتفع في مجموع الخلايا الحساسة .



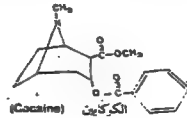
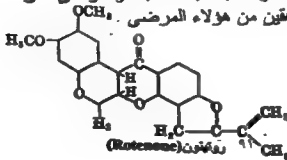
شكل رقم (٥-٢) : تمثيل كحول الإيثيل

٤-١- الكوكايين (Cocine) :

وهو مركب نباتي المنشأ يستخرج من الكوكا وهو مخدر موضعي له صفة التأثير على إنكماش الأوعية (Vasoconstrictor) هذا بالإضافة إلى أن الكوكايين يمنع الانتقال العصبي نتيجة العرقلة السريعة لممرات الصوديوم وتناول الأعصاب للمواد : كاتيكول أمينات (Catechol amines) و مركب ٥-هيدروكسي تريبتامين (5- hydroxy tryptamine) وعملية تأثير الكوكايين على الأجنة معقدة ومتضاربة في نفس الوقت حيث يكون من الصعب تبين أعراضه بالضبط بسبب العوامل العديدة والمختلفة التي تتداخل في إظهار الأعراض كالحالة الاجتماعية و التدخين والإدمان الكحولي بالإضافة إلى أخذ عقاقير أخرى لها تأثير متكاتف و سوء على الكائن الحي ومع هذا فتوجد بعض الأعراض التي تشير إلى تأثير الكوكايين مثل آلام الوضع المبكرة (Microcephalyces) و تطور (Prosencephalic) و بالإضافة إلى نقص ملحوظ في وزن الأطفال حديثي الولادة هذا كما يؤثر الكوكايين على هؤلاء الأطفال فيضطرب النوم ويزداد الإرتعاش عندهم وقلة الأكل أو التغذية مؤديا كل هذا إلى أعراض الموت الفجائي للأطفال وكذلك من الأعراض الهامة لمثل هذه المادة تثبيط نقل وعمل المشيمة .

٥-١- الروتينويدات (Retinoids) :

إن مقدرة الزيادة في فيتامين أ (Retinol) للحث على وجود التشوهات معروف منذ أربعين عاماً تقريباً حيث تحدث هذه التشوهات في الوجه والأطراف والجهاز العصبي المركزي للأجنة ، بينما يتفوق التشوه العظمي في ظهور كل تلك الأعراض وقد وضعت المحاذير على مثل هذه المواد وخاصة بالنسبة للأمهات الحوامل وأظهرت التأثيرات التشوهية التي يحدثها فيتامين أ والمواد الروتينوية (Retinoids) وبالأخص حمض (13-cis Accutane : Iso tretinoin : etenoid وذلك بالنسبة للأطباء والمرضى على حد سواء وخاصة من في سن المراهقين من هؤلاء المرضى .



١-٦ - حمض الفالپرويك (Valproic acid) :

يستخدم حمض ألفا ليرويك (٢- propyl pentanoic acid) كمادة فائقة للتقلص و استعملت في أوروبا سنة ١٩٦٧ بينما استعملت في الولايات المتحدة الأمريكية بعد حوالي عشر سنوات . ونتيجة للحالات المشوهة التي ظهرت في كل من أوروبا و الولايات المتحدة الأمريكية في الأجنة والأطفال حديثي الولادة لأمهات يتعاطين مادة الفالپروات (Valproate) نظرا لإصابتهم بمرض الصرع فقد أُنْجِحت أنظار الهيئات الصحية المسؤولة إلى إيقاف استعماله ووضعها في قائمة العقاقير التي تحدث التشوه في الإنسان .

٢-٢ - عقاقير ذات تأثير ضار (Drugs of Abuse) :

١-٢ - أمفيتامين (Amphetamine) :

يعمل هذا العقار وما يشابهه إلى حدوث التشوه في كل من الإنسان والحيوانات فمعاملة الفئران الصغيرة بمادة (Dextro amphetamine) عن طريق الغشاء البريتوني في اليوم الثامن من الحمل قد أدت إلى ازدياد عدد الأجنة الممتصة بينما وصلت نسبة حدوث التشوه إلى ٣٨% من الأجنة وشمل التشوه عيوب خلقية في القلب في حوالي ١٢% من الحالات ، بينما وصلت نسبة الشفة المشقوقة إلى ١٨% بالإضافة لعبوب في العينين تعادل ٨% . وعلى العكس فالمسيدات الحوامل اللاتي أعطين نفس العقار أثناء تكون الأعضاء في الأجنة لم تسفر عن أي تشوهات في القلب بالرغم من سمية الأمفيتامين لأجنة الفئران الصغيرة خاصة بثلث الأول والثاني من الحمل .

٢-٢ مواد الهلوسة (Hallucinogens) :

أدت دراسة تأثير هذه المواد على حيوانات التجارب إلى معرفة حدوث تأثيرات غير مستحبة فعند معاملة إناث من حيوانات القوارض شبيه بالجرذ (Hamster) في اليوم الثامن من الحمل وبجرعة من أي من المواد التالية :

Lysergic acid diethyl amides : LSD

Mescaline

2-bromo-d - Lysergic acid diethylamide

و التي أدت إلى وجود كثير من التشوهات مثل :

Exencephaly

- Spina bifida
- Intraparietal meningocele
- Cephalocele
- Hydrocephalus
- Meningocele

• Edema & Hemorrhage of Spinal Parietal & Frontal areas

وذلك عند تشريح الأمهات في اليوم الثاني عشر من الحمل بينما الأجنة التي لم يحدث بها أى تشوه كانت أحجامها صغيرة جدا .

وعند حقن مادة (LSD : Lysergic acid diethyl amides) في الفئران عند اليوم السابع من الحمل أدى ذلك إلى حدوث الإجهاض بعد أربعة أيام من المعاملة و مع وجود تشوه في ٥٧ % من الأجنة الناتجة . وفي جميع الأحوال حدث تشوه ونقص في تكوين المخ بينما أدت المعاملة أيضا إلى إزاحة أو إنحراف في موضع العينين . كذلك فقد وجد أن مثل هذه الحالات تحدث في إناث الإنسان الحامل في اليوم الثاني عشر لليوم الثاني والعشرين . هذا ولم يظهر أى تأثير تشويهي في أجنة الفئران المعاملة في اليوم السابع و حتى اليوم السادس عشر من الحمل وقد يرجع السبب إلى اختلاف الجرعات المستخدمة أو الاختلاف في نوع حيوانات التجارب .

٢-٣- ماريونفا (Marihuana) :

بالرغم من أن بعض الأبحاث المنشورة تشير إلى أن مادة (Tetrahydra cannabitol) تحدث سمية في الأجنة فإن البعض الآخر قد أعلن أن هذه المادة لا تحدث السمية في الأجنة إلا عند الجرعات العالية وفي نفس الوقت قد لا تكون محدثة للتشوهات بالأجنة .

٢-٤- مواد مخدرة (Narcotics) :

لا يعتبر المورفين (Morphine) مادة محدثة للتشوه بالفئران الصغيرة والكبيرة ولكنها تؤثر بطريقة ما على الأجنة فالأطفال حديثي الولادة لأمهات أعطين مورفين أثناء الولادة ظهرت عليهم علامات (Pinpoint pupils) بينما

حدث هبوط للأطفال حديثي الولادة لأمهات عوملن اما بالمورفين أو مركب ألفا-بروديين (Alphaprodine) أو مركب الميثادون (Meihadone) أو مركب ليفورفانول (Levorphanol) بالإضافة إلى مركب دايهيدروكودين (Dihydrocodacine) . كذلك فمركب (Meperidine) ومركب ألفا-بروديين (Alphaprodine) والبنثو باربيتال (Pento barbital) ومركب بروميثازين (Promethazine) قد أدوا إلى خفض مؤكد لخاصية الإنتباه (Span of attention) لمؤثرات الرؤيا في الأطفال حديثي الولادة عمر يومين وحتى أربعة أيام .

٢-٥ الباربيتورات (Barbiturates) :

توجد تأكيدات دامغة بأن مركبات الباربيتورات سواء قصيرة أو متوسطة أو طويلة المفعول تنفذ بنجاح إلى حاجز المشيمة وهذا بالإضافة إلى أن نصف الجرعات المميتة تكون أقل في حالة الفئران حديثي الولادة سواء من أمهات فئران صغيرة أو فئران كبيرة وذلك عن طريق تأثيرها على البالغين . والنسبة بين الجرعة القاتلة للنصف للبالغين إلى مثيلتها في حديثي الولادة هي ١,٢٥ ، وعدم إكمال حاجز المخ الدموي (Blood Brain Barrier : BBB) في الحيوانات حديثه الولادة يثبت وصول البنثو باربيتال إلى المخ وهو ما يشير إلى إرتفاع سمية وحساسية صغار الحيوانات له وذلك بالمقارنة بالبالغين .

٣-٣ عقاقير تؤثر على الجهاز العصبي المركزي للأجنة :

٣-١-٣ مواد التخدير (Anesthetics) :

يؤدي إستنشاق أكسيد النتروز (Nitrous Oxide) إلى صغر حجم الأجنة وضغط سائل النخاع المخي الشوكي (Cerebrospinal) في فراغ الجمجمة (Hydrocephaly) ، بينما يسبب الكلوروفورم التشوهات في الفئران الكبيرة في حين أن الأثير والهالوثان (Halothane) وميثوكسي فليوران (Methoxy flurane) لا تحدث أي تأثير تشويهي . أما وجود حالات الهبوط في الفئران حديثي الولادة فيرجع إلى تركيز مادة الأثير في الأنسجة ودم الفئران بالقرب من وقت الولادة نتيجة لزيادة تركيزه في دم أمهاتهم وطول فترة تخديرهم .

٣-٢ مواد التحذير الموضعي :

لم يثبت أي تأثير تشوهي بالنسبة لمواد التحذير الموضعي بالرغم من أنه يجب وضع تأثيره في الاعتبار عند دراسته وعواقبه على الأجنة فقد وجد أن مواد التحذير الموضعي المستخدمة عند الولادة تؤدي لهبوط عند حديثي الولادة وتشنجات (Spasticity) ونقص في نمو العقل يستمر بفترة الطفولة .

٤- المواد المضادة للحساسية (Antihistamines) :

تعتبر مادة بيريميثامين (Pyrimethamine) من المواد التي لا تنشط المواد الهستامينية (Histamines : $C_5H_9N_3$) فأدى أستهالها على الفئران الكبيرة الحامل في اليوم التاسع إلى حدوث ٤٣% من المظاهر الغير طبيعية أما عند إعطاء هذا العقار في وقت متأخر عند اليوم الثالث عشر من الحمل وبجرعة ١٠ ملليجرام / كجم ظهرت أعراض غير طبيعية (Abnormalities) في ٩٨% من الأجنة بينما أدى خفض الجرعة للنصف لإنخفاض النسبة إلى ٧٧% . والعقاقير المضادة للحساسية والمحتوية على سلسلة من مجموعة إيثيل أمين مثل عقار ميثايريلين (Methapyrilene) و دايفينيل درامامين (Diphenyl dramamine بالإضافة إلى بروميثازين (Promethazine) لم تحدث تشوهات بالأجنة كذلك فإن مركب (Dimethyldramine) وهو ملح (8-Chlorothieophilne) للمركب (Diphenyl dramamine) لا يحدث تشوه بالفئران الكبيرة المتتوالته لمدة ثلاثة أيام قبل حدوث الحمل وأيضا طوال فترة الحمل كلها .

أما تلك المركبات المحتوية على مجموعة إيثيل أمين بحلقة مثل مركبات ميسليزين (Mectizine) ومركب كلوروسيكلازين (Chlorcyclizine) فشددة التأثير التشويهي وناتج التمثيل الغذائي للمركبين نور-كلوروسيكلازين فيمتمثل مسؤولة تجاه تكوين التشوه فالمعاملة بمادة سيكلزين في اليوم العاشر وحتى اليوم الخامس عشر تؤدي إلى حدوث إعادة امتصاص للأجنة بنسبة ٣٠% بينما تحدث تشوه بنسبة ٤٠% وتلخصت في حدوث شق في سقف الفم وفكوك قصيرة (Brachygnathia) وأفواه صغيرة (Microstomia) بالإضافة لتقوية (Ossify) في عدد من العظام مع وجود غشامة عند تشريح العين (Cataracts) . وبالرغم من أن الكلوروسيكلازين أكثر قوة في إحداثه للتشوهات من السيكلزين إلا أنه لا يحدث كثير من نسب موت الأجنة كما يحدثه المركب الأخير .

٥-مهدئات الجهاز العصبى المركزى (Central Nervous system Depressants): بالرغم من أن المهدئات مثل (Tranquilizers) لا تحدث تغيرات تشريحية شاذة مؤكدة (Anatomic malformations) إلا أن الشواهد تشير بأن تأثيرها يأتى متأخرا فى حياة الصغار حديثي الولادة فمعاملة الفئران الصغيرة بالريسوربين (Reserpine) أو ميروبامات (Meprobamate) أخرت نمو وتطور صغارهن فى حين المعاملة بالعقار كلوربرومازين (Chlorpromazine) أنتجت صغار ذوى نمو أسرع من هؤلاء الذين لم تعامل أمهاتهم هذا بالإضافة أنها أدت الى عدم السمع الوراثى وقلة النشاط والإتفاعلات فى الفئران حديثة الولادة وكان تأثير ميروبامات على الفئران حديثة الولادة هو ضعف التعلم بينما لم تحدث مع العقارين الآخرين وعند معاملة الفئران الصغيرة أثناء الثلث الأوسط من الحمل بمادة ريسوربين أو بمادة ٥-هيدروكسي تربوفان فأدت إلى زيادة نسبة الموت وإعادة امتصاص الأجنة .

فقد ثبت أن العقار كلوربرومازين ينفذ خلال مشيمة الأمهات ولكن لم يثبت أى تأثير ضار بالأطفال حديثي الولادة بينما ينفذ الريسوربين مسببا إحتقان الأنف (Congestion) لمدة ٥-٦ أيام مع سكون تام وغيبوبة فى ١٠% من الأطفال حديثي الولادة .

٦-المواد المزيّنة للألم والخافضة للحرارة (Analgesis & Antipyretics : Salicylates)

الساليسيلات مواد قادرة على إحداث تشوهات بدرجة كبيرة جدا بالفئران الكبيرة مسببة إعادة امتصاص وتشوهات بالهيكل العظمى والأوعية الدموية بالحبل الشوكي بالأجنة وإنتشاق الشفة وعدم حركة الأمهات الحوامل خاصة باليوم العاشر من الحمل ويحث على حدوث التشوه فى الأجنة .

ومعاملة الفئران الحوامل عديمة الحركة بمادة مهدئة كينتوباربيتال الصوديوم أو كلوربرومازين تؤدى إلى إعدام تأثير الساليسيلات على الحث بعدم الحركة وتكوين التشوهات فى الأجنة كما تعمل على خفض تخليق السكريات العديدة المخاطية (Mucopolysaccharides) أو يرجع التشوه للأكسدة الفوسفورية أو إلى إحتمال تأثيرها على التوازن الإليكترولى .

ولا يعتبر الأسبرين سلماً للأجنة البشرية إنما مروره عبر المشيمة يؤدي لنزيف في الأطفال حديثي الولادة وإتسباب لمادة البيلروبين المرتبطة عند التعرض لكميات كبيرة منه قرب موعد الولادة .

٧-١-٧ كيمائيات علاج السرطان (Chemical Therapeutic Agents):

لعقاقير علاج الأورام خاصية تثبيط نمو إنتقسامات الأنسجة السريع وعلى فكير منها لها القدرة على أحداث التشوهات بالرغم من عدم وجود علاقة بين موكانيكية أحداث التشوه وبين عملية إنتقسام وتميز الخلايا (Cellular Proliferation) . ويمكن تقسيمها صيدلانياً لأربعة مجاميع :

٧-١-٧-١ مضادات نواتج التمثيل (Antimetabolites) :

تشابه هذه المواد في تركيبها البنائي المكونات الحيوية ومن أمثلتها مضادات نواتج التمثيل الغذائي والتي لها تأثير فعال في علاج مرض السرطان كمشابهات حمض الفوليك والبيورينات والبيريميدات والجلوتامين فحمض ميثيل فوليك مضاد لقل حمض الفوليك ومسبب لحدوث التشوه .

حيث أدت المعاملة المبكرة بمركب أمينوبترين والمستخدم كمادة مجهضة للسيدات الحوامل إلى إجهاضهن مع حدوث تشوهات بالأجنة كسقف القم المشقوق (Anencephaly) و (Hydrocephalic) و (Meningocele) . وأدي إستخدامه على الجنان الكبيرة لإعادة امتصاص الأجنة أو موتها دون حدوث تشوهات.

٧-٢-٧ المواد المؤكدة (Polyfunctional Alkylating Agents) :

بالرغم من أن بعض مركبات غاز الخردل النيتروجيني والمركبات التي تحاكي في تأثيرها عمل الإشعاع تعتبر مواد مسببة لحدوث التشوهات في الحيوانات إلا أن تأثيرها غير واضح وغير مؤكد حدوثه في الإنسان .

لمعاملة أمهات الجنان الصغيرة عند اليوم العاشر والثاني عشر من الحمل بمركب الخردل النيتروجيني أحدثت تشوهات في العين والأذن والجهاز العصبي بينما عند معاملة الجنان الكبيرة بنفس المركب حدثت تشوهات وعند معاملة الجنان بتركيزات مرتفعة فسي اليوم ١٤-١٦ من الحمل أدت إلى نقص في وزن الأجنة وقلطحة للرأس وشق في سقف القم مع غياب أضلاع بالهيكل العظمي أحياناً أما عند المعاملة في اليوم الثاني عشر وهو أكثر أيام الحمل حساسية فقد أدى إلى حدوث سمية حادة للأجنة مع

وجود بعض المظاهر الغير طبيعية بعدد قليل من الأجنة التى عاشت كما وجد أن الأجنة تكون أكثر حساسية عند جرعات تعادل ربع أو سدس ما تتحمله أماتهم .

ومركب سيكلوفوسفاميد (Cychlo phosphamide) المضاد للورم والمحتوى على جزئية الخردل النيتروجيني ذو تأثير فعال في إحداث التشوه فى الفئران الكبيرة والصغيرة فاستعمال ٢٠ ملليجرام / كجم فى اليوم الخامس عشر والسادس عشر من الحمل أدى إلى حدوث تحلل فى النواة لجزيئات صغيرة (Karyorrhexis) و (Pyknosis) بالإضافة إلى زيادة فى كسر الكروموسومات (Hyperchromatosis) وفى جدر نواة الخلايا بأجزاء المخ والأنسجة الميزنكيمية (Mesenchymal) . أما عند إعطائه للفئران الكبيرة عند اليوم الثاني عشر من الحمل أدى إلى خفض فى إنزيم البوليميريز بحمضي النواة بينما المعاملة بمركب الثاليدوميد فادت إلى إتخفاض فى إنزيم البوليميريز الريبوسومي فقط .

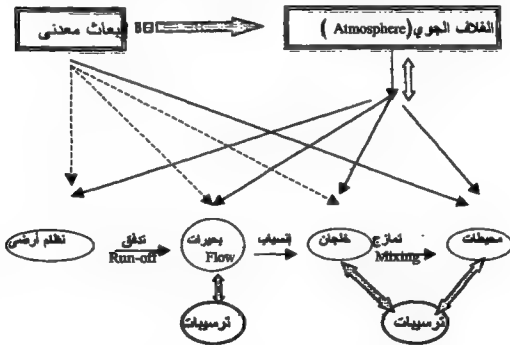
وقد أدى حقن مركب ن-ميثيل-ن-نيتروز يوريا المحدث للأورام فى الغشاء البريتوني للفئران الكبيرة إلى حدوث تشوهات فى الأجنة .

أما معاملة مركب كلورامبوسيل (Chlorambucil) باليوم الثاني عشر من الحمل أحدث تشوهات فى كلي وحالب أجنة الفئران الكبيرة بنسبة ٩٥% وقد حدث نفس التأثير لطفل حديث الولادة لأم أستعملته أثناء الثلاثة شهور الأولى من الحمل ، كما أن مركب تري إيثيلين ميلامين (Triethylene melamine) يحدث نفس تأثير المركب السابق إلا أنه أقل قوة .

٨-التغيرات التشوهية بالأجنة الناجمة عن العوامل البيئية والعوامل الفسيرة فارماكولوجية

(Teratogenic changes induced by environmental & non pharmacological factors)
تؤدي كثير من الضغوط والعوامل الفيزيوكيميائية لأضرار بأجنة الحيوانات الحامل فالحرارة الشديدة سواء المرتفعة أو المنخفضة تسبب كثير من المظاهر الشاذة وكذلك المعادن المختلفة والأملاح حيث تختلف المعادن عن بقية المواد السامة الأخرى فى كونها لا يخلقها أو يحطمها الإتمسان ومع هذا فإن إستعمالها بواسطة البشر وتؤثر على الصحة بطريقتين :

- الطريق الأول وهو النقل البيئي (Enviromental transport : Anthropogenic)
 - بمعنى أن الإنسان أو عاداته أو كلاهما يمد مكونات النظام البيئي بها .
 - الطريق الثاني وهو تغيير الخصائص أو الأشكال البيوكيميائية لها .
- فالمعادن أقدم السموم التي عرفها الإنسان فحصل على الرصاص بكميات كبيرة كمنتج ثانوي عند تعدين وإستخراج الفضة وكذلك الزرنيخ تحصل عليه أثناء تعدين كل من النحاس والقصدير وأستعمله القدماء المصريين في تنبيس وتجميل المقابر . و يصل عددها بالجدول الدوري إلى ٨٠ منهم ما لا يقل عن ثلاثون معدن سامة للإنسان وأهمية بعض هذه المعادن النادرة مثل إنديوم (Indium) والجاليم (Gallium) تزداد نتيجة للاستعمالات الحديثة في الإلكترونيات الدقيقة وعلاج الأورام وكثير من التقنيات الحديثة .
- ويتم إعادة توزيع المعادن طبيعيا في البيئة بواسطة الدورات الجيولوجية والبيولوجية ، الشكل رقم (٣-٥)



شكل رقم (٣-٥) : طرق إنتقال العناصر النادرة ف البيئة

و تعمل مياه الأمطار على إذابة ونقل الأحجار والمواد الخلم (Ores) الى المجارى المائية ثم نقلها إلى المحيطات ليتم ترسيبها أو تحمل بواسطة مياه الأمطار إلى مكان ما على الكرة الأرضية ، أما الدورة البيولوجية فهي تشمل التركيز البيولوجي لها بواسطة النباتات والحيوانات وإضافتها إلى الدورات الغذائية المختلفة والتي قد تتعدى دورات عادات المجتمع كما هو الحال مع الزئبق فالنشاط الصناعي للإنسان قد يخفض بدرجة كبيرة الوقت الذي تستمر أو تمكث فيه المعادن أو قد تكون مركبات جديدة أو قد تسرع في إنتشارها في أنحاء العالم فتلوث البيئة بالمعادن ما هو إلا انعكاس للمنايع الطبيعية بالإضافة إلى النشاط الصناعي .

و يوجد اهتمام كبير ليس فقط من حيث تأثير الجرعات الحادة وما تسببه من أضرار بل أيضا ينصب الإهتمام الأكبر على التعرض المجرى للجرعات المزمنة وما تسببه من أضرار على المدى الطويل حيث علاكة السبب مع للتأثير غير واضحة أو قد تكون أقل من مستوى معرفتها (Clinically) وهو ما يؤدي لمستوى من التأثير الذى يحدث تغييرا فى دليل أو مؤشر هام (Index) أو فى أداء الأفراد كإنخفاض مستوى الذكاء المتوقع (Intelligence Quotients : IQs) فى الأطفال الصغار نتيجة تعرضهم لمعدن الرصاص . وعادة ما يكون من الصعب وأحيانا من المستحيل وخاصة عندما نفتقد التخصصية إلقاء مسئولية التأثير السام على مركب بالتحديد حيث قد يرجع هذا التأثير لعدة مواد أو حتى اتحاد لبعضها فالتحدى هنا يكمن فى الحاجة الماسة لمعرفة المعلومات الكمية (Quantitative) الخاصة بالجرعة ومستواها فى الأنسجة مع المعرفة التامة وفهم التمثيل الغذائي للمعادن خاصة على مستوى الأنسجة فمعظم المعادن تؤثر على العديد من الأعضاء والأجهزة إلا أن لكل معدن تأثيره المتخصص والذى يمكن تحسسه فى جهاز أو عضو معين .

وإستعمال المؤشرات البيولوجية (Biological Indicators) لتأثير السمية فى عضو ما تفيد كثيرا فى علاج الأمراض أو الوقاية منها . فإبتزيمات الهيم تشير إلى السمية بمعدن الرصاص بينما تثبيط عمل الأوعية البولية يعطى فكرة عن التعرض لمعدن الكاديوم فى حين تشير التأثيرات العصبية إلى التعرض لكل من الرصاص والزئبق .

٨-١- عنصر الرصاص (Lead) :

يعتبر الرصاص من أهم وأكثر المعادن التي لاقت إهتماما كبيرا لتأثيره الضار على الكائنات الحية بكل أوجه الحياة ومكونات النظام البيئي وجميع النظم الحيوية فأشار Orfila ١٨١٧ إلى أن الرصاص والتسمم به هو الذي نال الإهتمام الأعظم عن غيره .

ونظر لسميته على الجهاز العصبي وفي نفس الوقت لا توجد حاجة بيولوجية ماسة لتواجده لذا فالإهتمام ينصب على تعيين الجرعة التي عندها يصبح هذا المعدن ساما ، والتي تتوقف على العمر والظروف المختلفة للكائن الحي . وأكثر مجاميع الكائنات الحية حساسية له هي الأطفال في سن النمو بالإضافة إلى الأجنة .

ويجد الرصاص طريقة إلى الأفراد عن طريق الغذاء والهواء المحيط نتيجة لإحتراق الوقود المحتوي عليه فيبث عادم السيارات ما يقرب من ٢٠% يتحمله البالغون بينما ٣٥% أو أكثر يتعرض له الأطفال وفي الصناعات المختلفة كالبيويات . ويختلف تركيز الرصاص في الهواء باختلاف مصادره وعادة لا تصل إلى ١٠٠ ميكروجرام / متر مكعب وخاصة عند إنتاج وإستخدام وقود السيارات الخالي من الرصاص . ويتواجد الرصاص في الهواء الجوي إما في حالة صلبة كمسحوق أو ذرات من ثاني أكسيد الرصاص أو يكون في حالة بخار . أما بالنسبة لمياه الشرب التي تدخل المنازل فهي تحتوي على أقل من ٠,٠٠٥ بيكوجرام (جرام = ١٠^٦ ميكروجرام = ١٠^٩ نانوجرام = ١٠^{١٢} بيكوجرام) وعليه فإن ما يحصل عليه الفرد يوميا من مياه الشرب يكون عادة في حدود ١٠ ميكروجرام .

ويختلف إمتصاص الرصاص خلال الجهاز الهضمي باختلاف الأعمار فإمتصاص الأطفال حوالي ٤١% من مجموع ما تتعرض له أجهزتهم الهضمية فيما تنخفض هذه النسبة إلى ٥- ١٥% في البالغين في حين يمتص تقريبا كل الرصاص الذي يترسب في الرئة . ويعد مستوى الرصاص في دم الإنسان أكثر المؤشرات البيولوجية لدراسة فيوجد على الأكل إتجاهين لحركة : الرصاص المتحرك في الأنسجة الرخوة والمرتسب منه في الهيكل العظمي والذي يتبلغ فترة نصف حياته حوالي ٢٠ سنة كما يتركز بالمادة الرمادية

بالجهاز العصبي المركزي بينما طريق إخراجها الأساسي بالبول وارتفاع تركيزه بالدم عن ٤٠٠ نانو جرام/ملل ينتشر بجميع أجهزة الجسم بما فيها الجهاز التناسلي مسببا العقم والإجهاض مع موت الأطفال حديثي الولادة . ويكون الجهاز العصبي والكلية الهدف الأساسي لسمية الرصاص وترتفع سميته خاصة بالجهاز العصبي الذي يكون في حالة تطور في الأطفال .

وعلى مستوى الخلية يتداخل مع تخليق البروتين ويثبط عمل إنزيمات الغشاء والميتوكوندريا بالإضافة الى تعطيل التخليق البيولوجي للهيم محدثا أنيميا ويؤثر على بروتينات الدم بالكبد والمخ والكلية فإخفاض بروتين الهيم في المخ يؤثر على الجهاز العصبي بينما إنخفاضه في الكليتين يؤثر على مستوى (1.25-(OH)-Vitamine) ودورها الهام في تنظيم التمثيل الغذائي للكالسيوم ، فالرصاص يشبه في صفاته الكالسيوم ويتنافس معه في تنشيط الإنزيمات المنظمة كما يحدث نقص في النقل العصبي عن طريق تثبيط عمل المواقع الكولونية ويؤدي إلى إعاقة كل من امتصاص الدوبامين بواسطة (Synaptosomes) بالإضافة الى إعاقة امتصاص حمض جاما-أمينو بيوتريك .

وينفذ الرصاص خلال المشيمة مؤديا لتأثيرات سلوكية ونقص شديد بوزن أجنة الفئران الكبيرة التي تعرضت للرصاص في ماء الشرب (١٠٠ ميكروجرام / لتر) طوال فترة حملها بالإضافة لوجوده بأنسجة الأجنة طوال فترة الحمل وخاصة بأواخر فترة الحمل .

كذلك فتعرض بيض الفراخ أو الفئران الصغيره له يؤدي لحدوث نزيف في المخ (Cerebral hemorrhage) و (Hydrocephaly) وتشوهات في الجهاز العصبي لصفارهم بينما لم يكن للمادتين رابع إيثيل الرصاص وثالث إيثيل الرصاص أى تأثير تشويهي .

وتعرض الأمهات حديثي الحمل (١٦ يوم) لمعدن الرصاص ولمدة ٨ ساعة / يوميا / ٨ أسابيع أدى لارتفاع مستواه في أجفنتهن عن مستواه بالأمهات وبعد مرور ٣ شهور أجهضت الأمهات بدون سبب محدد واضح وهو ما يشير بأن مستواه بدم الأجنة لا يحدده بالضرورة مستواه في دم أمهاتهم إنما يحدده ما يتحرر من المتراكم منه بكبد وعظام الأجنة . فاثبتت الدراسات أنه نفذ خلال المشيمة وأن الأفراد بالمدين (Urban) يعانون من ارتفاع مستوياته بالدم بالمقارنة بهؤلاء الذين يعيشون في الريف .

كينيتيكية سمية الرصاص (Toxicokinetics) :

يمتص البالغون كمية من الرصاص تتراوح بين ٥-١٥% عن طريق الغذاء ولا تحتفظ أجسامهم بأكثر من ٥% مما أمتص وهذه النسبة تصل في الأطفال إلى ٤١,٥% في المتوسط ويحتفظون بحوالي ٣١,٨% مما أمتص. ويتوقف امتصاصه بواسطة الرئة على عوامل كثيرة بالإضافة إلى التركيز مثل حجم الهواء المستنشق يوميا (بهيئة بخار أو ذرات) كذلك حجم الذرات المتوزعة في الهواء (فكلما قل حجمها كلما زادت نسبة احتفاظ الرئة به ولحسن الحظ فإن ٩٠% من ذراته الموجودة بالهواء لا تراكم بها) .

ويتواجد معظم الرصاص الموجود بالدورة الدموية في أغشية خلايا الدم الحمراء أو في اليوجلوبيين وبالرغم من أن تواجده بالبلازما والسيرم غير محدد ويصعب قياسها وتقديرها إلا أنه يشير لإحتمال تسرب جزء من الرصاص يعادل ما تحتويه الأنسجة الرخوة أو نهاية الأعضاء التي تكون أماكن للارتباط وغالبا ما تكون في حالة تعادل بينها وبين ما يوجد في داخل خلايا الدم الحمراء والبلازما .

ويخترق الرصاص المشيمة بحيث يكون مستوي ما يوجد بالحبل الدموي موازي لمستواه في دم الأم والذي يتناقص مستواه بدم الأم تدريجيا أثناء الحمل ربما بسبب تخفيف مكونات الدم وبتراكم الرصاص في أنسجة الأجنة بما ذلك المخ ويكون متناسبا مع مستواه بدم الأم .

ومعظم التعرض البيئي لمعدن الرصاص يكون في صورة مركبات غير عضوية حتى ولو وجد في الأغذية فالرصاص المضاف إلى غذاء حيوانات التجارب يكون أقل في تفاعلة البيوكيميائي من خلاص الرصاص بينما التعرض للرصاص العضوي له نموذج لنمط سمي موحد ومعروف .

تأثيراته العصبية السلوكية والتطورية :

تتعرض الأطفال لتركيزات عالية تصل إلى ٨٠ ميكروجرام/ديس لتر تسبب أمراض في المخ (Encephalopathy) وتتلخص أعراضها في نسيان أو غيبوبة (Lethargy) وقىء وحساسية وقد الشبهة ودوخة أو دوام مؤبدا لفقد المقدرة على توافق العضلات الإرادية مع انخفاض في التنبيه (Consciousness) والذي قد ينتهي بغيبوبة ثم الموت حيث يري تورم شديد بالمخ نتيجة لخروج السوائل من الأوعية الدموية الدقيقة مصحوبا بفقد في الخلايا العصبية مع

زيادة في الخلايا اللاصقة (Glial cells) فإذا ما حدث الشفاء يكون مصحوبا بالصرع أو التأخر العقلي وفي أحيان كثيرة تحدث أمراض بالعيون أو عمى.

ميكانيزمات تأثيره وسمية الجهاز العصبي :

نظرا لتعدد تطور الجهاز العصبي وفرصة تداخل الرصاص في نظام التطور العصبي الطبيعي فقد قسم تأثير الرصاص إلى مجموعتين كبيرتين :

• تأثير مورفولوجي شديد ومؤكد وهو تدهور البرنامج الزمني للاتصالات بين الخلايا فينتج عن ذلك تغيرات في الدورة العصبية كما يحدث على التمييز المبكر جدا للعقد العصبية التي تهاجر إليها الخلايا حيث تتمركز في مواقعها أثناء تكوين الجهاز العصبي المركزي .

• تأثير فارماكولوجي يتداخل مع ميكانيزمات وظيفة النقل بالشبك ويعتقد أنه يحل محل الكالسيوم وأيضا الزنك في الحالات التي تعتمد على الأيونات في نهاية الأطراف العصبية : الشبك (Synapses) فيكون مسئولا عن إعاقة نظم الانتقالات العصبية المختلفة مثل مواقع النقل الكوليني والنورأدريناليني و (GABergic) والدوبامينية وقد لوحظ أن التركيزات الجزئية من الرصاص تعمل على تنشيط إنزيم بروتين كينيز بالشعيرات الدموية الدقيقة بالمخ والذي يعتمد على الكالسيوم في عمله كمرسل ثان في تنظيم عملية الأيض الخلوية فإذا ما حدثت الإعاقة من الرصاص تكون النتيجة انهيار تماسك الحاجز الدموي المخي بالإضافة إلى أنه قد يحل محل الكالسيوم في تفاعلات (Calmodulin) المعتمدة على الكالسيوم فيثبط إنزيم (Membrane-bound Na-K ATP ase) ويتداخل مع طاقة الأيض ورغم أن هذا التأثير عكسي وإزالة الرصاص من المواقع للنشطة ممكنة إلا أنه حتى الآن لا توجد معلومات تشير إلى خفض مستويات الرصاص في الدم سواء بالابتعاد عن التعرض أو بواسطة العلاج بمسكه مخليا(Chelation) فيؤدي لإزالة من المواقع الجزئية الحساسة .

ومخ الجنين أكثر المناطق حساسية لتأثير الرصاص لعدم إكمال نمو الحاجز الدموي المخي بالإضافة إلى أن خلايا الطلائية الداخلية التي تحت النمو والتطور وتكون الشعيرات في المخ الغير تلم النمو تكون أقل مقاومة لتأثيراته عن مثيلاتها بالمخ التام النمو لأنها تصمم بوصول المسوائل

والكاتيونات (كالرصاص) إلى مكونات المخ تحت التكوين بما في ذلك خلايا الأستروسيت والأعصاب .

تأثيراته على الأعصاب المحيطة (Peripheral Neuropthy) :

يعتبر تأثيره السام على الأعصاب المحيطة من نماذج تواجد في جسم الكائن الحي وخاصة مايسببه من أعراض بارتخاء القدم والرسغ (Foot & Wrist drop) بعمال النقاشة المتعرضة له بحكم وظيقتهم . وقد يحدث فساد (Degeneration) للخلايا العصبية مع إزالة الغشاء الميليني (Demyelination) بعد تآكل وإنهيار خلايا شوان (Schwann) بالإضافة لإحتمال حدوث فساد واليرقان (Wallerian degeneration) بالنهايات العصبية للساق ومؤخرة الجسم والأعصاب الحسية أقل تأثراً بالمقارنة بتكوين وعمل الأعصاب الحركية التي قد يتأثر عملها وحركتها بوجوده بالدم بمستوى يصل إلى ٤٠ ميكروجرام/١٠٠ ملل .

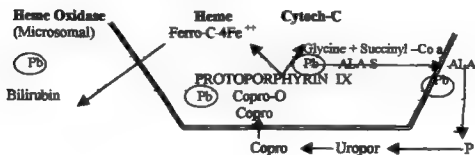
تأثيره على مكونات الدم (Hematological effects) :

يحدث الرصاص كثير من التأثيرات على مكونات الدم كالأنيما حيث تكون خلايا الدم الحمراء صغيرة جدا بالإضافة لكونها صبغية (Hypochromic) كما يحدث في نقص الحديد وزيادة عدد الخلايا الشبكية (Reticulocytes) وتصبغ بصبغة قاعدية نتيجة لتثبيط إنزيم بيريميدين-٥-نيوكليوسيديز فتوجد علاقة عكسية بين تثبيط الإنزيم وتركيزه بالدم فوجد أن المستوى الحرج لتثبيط الإنزيم بالدم (٤٤ ملليجرام/ ١٠٠ ملل بالاضافة إلى العلاقة الموجبة والمؤكد أنه تراكم البيريميدين والزنك والبروتوبورفيرين فتثبيط نشاط الإنزيم وتراكم نيوكليوتيد البيريميدين تؤثر على ثبات وحيوية أغشية خلايا الدم الحمراء بتغير طاقة تمثيل الخلية .

وتنتج الأنيميا عن سببين أساسيين:

- الأول : قصر دورة حياة خلايا كرات الدم الحمراء .
- الثاني : عرقلة تخليق الهيم تقصر دورة حياتها يرجع لزيادة هشاشة أغشية جدرانها مصحوبة بتثبيط إنزيم (Sodium-Potassium dependent ATPase) والمعتمد على الصوديوم والبوتاسيوم شكل رقم (٥-٣) فيوضح مدى تأثيره على الهيم وتخليقه فالإحتمال السائد بأن هذا التأثير ينصب على تثبيط إنزيم (o-Aminolevulinic Acid Dehydrase : ALA-D) مما ينتج

علاقة أمية سالبة بين الإنزيم والرصاص بالدم . كما يعمل الرصاص على خفض نشاط إنزيم (Ferro chetase) الذى يعمل ويساعد على إدخال أيون الحديد فى حلقة البورفيرين أثناء تكوين الهيم وتحل الزيادة فى البروتوبورفيرين محل الهيم فى جزيء الهيموجلوبين وعندها تنتشر خلايا الدم الحمراء والمحتوية على البروتوبورفيرين نجد أن الزنك يملك فى منتصف الجزيء فى نفس المكان الذى عادة يشغله الحديد ويتميز خلايا الدم الحمراء المحتوية على بروبو بورفيرين الزنك بأنها شديدة الوهج فتعطى فكرة عن التسمم بالرصاص .



شكل رقم (٥-٣) : أماكن تخليق الهيم والأماكن المتأثرة بالرصاص

ويعتقد أن الإنخفاض فى تخليق الهيم يحدث على الزيادة فى معدل نشاط الخطوة الأولى من مسار تكوين الهيم وذلك نتيجة تحكم (Negative feedback) لإنزيم (Aminolevulinic Acid Synthetase) مما يؤدي إلى زيادة فى إنتاج الحمض (Aminolevulinic Acid : ALA) بينما الإنخفاض فى نشاط (D - ALA) يؤدي إلى زيادة الإخراج البولى للحمض . و بتعاطي حيوانات التجارب معدن الرصاص مسبقاً أدى إلى ارتفاع معدل نشاط إنزيم (Heme oxygenase) مؤدياً لارتفاع فى تكوين البليرويين .

والتغيرات التى تحدث فى معدل نشاط الإنزيمات وخاصة (D - ALA) بالدم المحيطى وإفراز الحمض فى البول لهما علاقة وثيقة بالمستويات الحقيقية للرصاص فى الدم وتخدم كدليل بيوكيميائى مبكر للتعرض .

وحساسية بعض الأشخاص لتأثير الرصاص على أيض الهيم قد يكون له علاقة بالثباتية الوراثي للهيم فمثلا الجين (D - ALA) له اثنين من الأليلات الشائعة هما : (D1- ALA) و (D2- ALA) فيؤدى إلى مشابهاة بالنظام الإنزيمى ومكونا بذلك ثلاثة من شبيهات الإنزيم (Phenotypes) وهما : (D¹¹- ALA) و (D¹⁻² - ALA) و (D²⁻² - ALA) .

تأثيره على الجهاز البولى :

منذ القدم وتأثير الرصاص على الجهاز البولى معروف نتيجة التعرض له فى الصناعات المختلفة و لكن مع التقدم العلمى والحضارى أدى الى تراجع مثل هذه الأمراض فالتسمم بالرصاص قد يكون حاد ويزول التأثير بزوال المعدن أو قد يكون مزمن لا رجعة منه .

فتقسم الجهاز البولى بالرصاص يكون أساسا فى التغيرات الوظيفية أو التكوين المورفولوجى بالخلايا الأنبيية القريبة وتتحصر الأعراض السريرية فى خفض وظائف الانتقال المعتمدة على الطاقة بما فى ذلك ظهور الأحماض الأنبيية و الجلوكوز فى البول و إنتقال الأيونات .

ويعتقد أن التغيرات الوظيفية ذات علاقة بتأثير الرصاص على التنفس والفسفرة بالميتوكوندريا و التى يمكن رؤيتها ميكروسكوبيا كتكوين معقد من البروتين والرصاص يظهر فى خلايا الإنابيب البولية على هيئة أجسام معتمه متشابهة ومحببة لصيغة الأيوسين وتحتوى هذه الأجسام فى منتصفها أجسام أكثر كثافة ويحتوى معقد البروتين على كمية كبيرة من أحماض الأسبارتيك والجلوتاميك و قلة الميسئين .

تأثيره على الجهاز التناسلى :

يعتبر الرصاص معدن سام للجاميطات بالذكور وإثاث الحيوانات بالإضافة إلى حدوث تشوهات كروموسومية لعمال صناعة البطاريات والمحتوية دماقتهم على مستويات منه أعلى من ٦٠ ميكروجرام/١٠٠ ملل . كذلك إنخفاض عدد الحيوانات المنوية وقل نشاطها وتغير شكلها بالرجال عندما إنخفض مستوى الرصاص بهم إلى ٤٠ ميكروجرام/١٠٠ ملل بالإضافة إلى إنخفاض وظائف الغدد الصماء فى الخصى .

٨-٢- الزئبق (Mercury) :

ينساب سنوياً من القشرة الأرضية ما يقرب من ٢٧٠٠ - ٦٠٠٠ طن زئبق بالإضافة إلى ما يقدر بحوالي ١٠,٠٠٠ طن أخرى تتولد من المناجم والعمليات الصناعية التي تستخدمه كصناعة لب الورق والصودا الكاوية ولا تتوقف إضافة الزئبق إلى البيئة عند هذا الحد وإنما تتعداه نتيجة وقود الحفريات (Fossil fuels) وإنتاج الأسمنت والتعدين ورماد الإحتراق (Incineration).

ومن الأهمية بمكان هو المعرفة والتمييز بين حالات التعرض الزئبقي فيوجد بصورة غير عضوية (بخاري ومعدني) أو بصورة عضوية ويتحول كل من الزئبق العضوي وغير عضوي بفعل البيئة فيتأكد الزئبق المعدني إلى زئبق غير عضوي ثنائي الرابطة خاصة في وجود المواد العضوية كما بالبيئة المائية ويعتبر هذا التحول هاما حيث دورة الزئبق في محيط الكرة الأرضية ووجود الزئبق في حالة البخارية كمنبع ينساب إلى المحيط الخارجي للأرض وهناك منبع آخر وهو ألكلة الزئبق ثنائي الرابطة وتحوله إلى داي ميثيل الزئبق بفعل نشاط البكتريا اللاهوائية.

وتشمل دورة الزئبق في الكرة الأرضية في بث بخار الزئبق الذي يتحول إلى حالة ذائبة وعلية يتواجد في التربة والماء عن طريق الترسيب وعادة يمكن بخار الزئبق في الجو بين ٠,٤-٣ سنوات بينما الزئبق القابل للزوبان تكون مدة ثباته في حدود بضعة أسابيع .

ويعتبر مثالي الزئبق الذي يتراكم حيويًا المصدر الرئيسي لتعرض الإنسان من خلال المواد الغذائية أو من خلال التنجيم عن الذهب أو إستخراجه كذلك يوجد الزئبق في التركيبات الصناعية التي تستخدم في علاج الأسنان هذا بالإضافة إلى كل من الماء والهواء اللاتي تسهم يوميا في إضافة كمية كبيرة يتعرض لها الإنسان في معظم المواد الغذائية يتواجد الزئبق بحالة غير عضوية وكميته تحت المستوى الذي يمكن إكتشافه (٢٠ ميكروجرام / كج من الوزن الطري) فالأسماك كسمك القرش والسيوف والتونة وأسماك المياه العذبة ومنتجاتها وخاصة بالبحيرات والمجاري المائية الملوثة تحتوي على مستويات أعلى ١٢٠٠ ميكروجرام/كج فاستهلاك ٢٠٠ جرام من السمك تحتوي على ٥٠٠ ميكروجرام من الزئبق/كج والتي تعطى

١٠٠ ميكروجرام زئبق في صورة مثايل الزئبق وهذه الكمية تعتبر نصف ما يمكن تحمله أسبوعياً (منظمة الصحة العالمية سنة ١٩٩٠) حيث أنه يمتص كلية ويتوزع في أنسجة الجسم المختلفة في غضون أربعة أيام .
وقد ثبت بالأبحاث سمية مثايل الزئبق في أجنة الفئران الصغيرة بمجرد التعرض لمرة واحدة بمقدار ٢,٥ - ٧,٥ ميكروجرام/كج كذلك فعند معاملة رحم إناث هذه الفئران بجرعة تساوي ٠,١ مل بمركب (Phenylmercuric acetate) في اليوم السابع من الحمل أو إعطائها هذه الجرعة بالفم في اليوم الثامن من الحمل أدى ذلك إلى حدوث ٩-١٥% أجنة مشوهة على التوالي وإنحصر التشوه في الجهاز العصبي والعينين بالإضافة إلى تشوه الذيل . كما يحدث مثيل الزئبق التشوه في الفئران الكبيرة وتغيرات سلوكية في نسل القرود عند تعرض الأمهات لجرعات تتراوح بين ٥٠ - ٧٠ ميكروجرام / كجم / يوم قبل وأثناء الحمل بالإضافة إلى تأثير عملية تكوين الحيوانات المنوية في ذكور الفئران الصغيرة عند تعرضها لمجرد ١,٠ ميكروجرام/كجم من مركب مثايل الزئبق .

أما بالنسبة للإنسان البالغ فلم يثبت تأثير ضار عالية عند تعرضه اليومي وعلى المدى الطويل لجرعة تتراوح بين ٣,٠-٧,٠ ميكروجرام/ كج بينما لا تتأثر الإناث فيحتمل حدوث الضرر للحوامل فلمكن الكشف عن الزئبق وتواجده في مشيمة الإنسان وينتقل مثايل الزئبق إلى المشغ عن طريق حاملات البروتين فيسرع السيستئين وصول مثايل الزئبق إلى المشغ ويشابة المركب الناتج من اتحاد مثيل الزئبق مع السيستئين لمركب الميثيونين وهو مادة تفاعل للنظام نقل الأحماض الأمينية المتعادلة وتعرض الإنسان لبخار الزئبق يكون عن طريق تركيبات الأسنان حيث تعمل هذه التركيبات على تسبب وإفراغ بخار الزئبق بالفم وعند إزالة هذه الحشوات يزداد تسبب الزئبق بحدته . كذلك فإن معدل تسبب الزئبق يزداد بزيادة الضغط على أسطح الأسنان عند المضغ أو عند تنظيفها بالفرشاة وطالما إنفرد الزئبق فإنه يترسب في أنسجة الجسم ثم يفرز خارجة عن طريق الكلى .

وتعرض الإنسان أثناء عملة لبخار الزئبق يؤدي إلى سمية كل من الجهاز البولي والرئة وحدث اضطرابات في الطمث عند الإناث اللاتي المتعرضة لمدد طويلة تريد عن ٣ سنوات وتكون مصحوبة بانخفاض في الخصوبة

كذلك فعند تعرض الإنسان لغذاء ملوث أدى إلى ولادة أطفال بها أشكال عديدة ومختلفة من التشوه فعند تغذية أمهات باليابان على سمك ملوث أدى ذلك إلى ولادة أطفال ذوى نقص عقلى مع وجود شلل فهو ذو سمية مؤكدة إذا اختلط بسلسلة الغذاء بواسطة الأسماك فتمر أما إلى الإنسان أو قد تنتشر فى الغلاف الجوى ثم تعود ثانية القشرة الأرضية أو إلى المسطحات المائية فى صورة مثيل الزئبق عن طريق مياه الأمطار .

كينيتيكية سمية الزئبق (Toxicokinetics) :

ترجع سمية الأشكال المتعددة للزئبق إلى حالته الكاتيونية بينما ذوبانه وتحولة الحيوي وتوزيعه بالأنسجة يتحكم فيها حالة الرابطة والتكوين الأيوني فيتبخر الزئبق المعدنى إلى بخار الزئبق عند درجات حرارة جوية كافية وعلى فعظم تعرض الإنسان يكون بالإستنشاق حيث يخرق بخار الزئبق أغشية الجهاز التنفسى ويذوب بالدهون ويميل للتأثير على كرات الدم الحمراء والجهاز العصبى المركزى . ويمتص الزئبق المعدنى ببطء شديد خلال القناة الهضمية بمعدل مواز لمعدل تبخره وعادة لا يكون له أى مضاعفات سمية .

وتحتوى الكلى على نسبة من أملاح الزئبق الغير عضوية أحادية أو ثنائية الرابطة عند التعرض لهذه الأملاح أو للزئبق بينما الزئبق العضوى يميل إلى الوصول للمخ بنسبة أعلى وخاصة فى مؤخر الجزء الخارجى (Posterior cortex) .

أما تخلص الجسم من الزئبق فيكون عن طريق البول أو البراز متوقفا على تجهيزته وحجم الجرعة والوقت الذى يمضي بعد التعرض ، فعند التعرض لبخار الزئبق يتخلص الجهاز التنفس من جزء بسيط عن طريق الزفير فى حين يكون التخلص الأساسى والمساعد عن طريق البراز عندما يتعرض الإنسان للزئبق الغير عضوى . ويزاد إفراز الزئبق من الجسم عن طريق البول بمرور الوقت فيفرز ٩٠% من مثيل الزئبق عن طريق البراز سواء أكان التعرض حاد أو مزمن ولا يتغير بمرور الوقت .

وتخترق جميع أشكال الزئبق المشيمة وتصل إلى جنين حيوانات التجارب ونظرا لميل الزئبق المعدنى للذوبان فى الدهون فإن ما تأخذه أجنة

الغفران الكبيرة من الزئبق المعنى يصل إلى ١٠-٤٠ مرة أعلى مما ينفذ إليها من أملاح الزئبق الغير عضوية بالإضافة إلى أن تركيز مركبات الكيل الزئبق في الأجنة تكون ضعف ما يوجد في أنسجة أمهاتهم بينما يصل مستوى مثيل الزئبق إلى ٣٠% في خلايا الدم الحمراء مقارنة بمثيلاتها بالأمهات وبالرغم من أن لبن الأمهات يحتوى على نسبة بسيطة من تركيز الزئبق تصل إلى ٥% فقط إلا أن تعرض الغفران حديثة الولادة يزداد بالرضاعة .

التحول البيولوجى والإخراج (Metabolic Transformation & Excretion) :

يتأكسد الزئبق المعنى بعد امتصاصه في أنسجة الجسم إلى زئبق ثنائي الرابطة كذلك فإن بخار الزئبق الذى يستنشق الكائن الحي ويمتص في خلايا الدم الحمراء يتحول لزئبق ثنائي الرابطة بينما يتحول مثيل الزئبق لمركبات الزئبق الثنائية الرابطة وذلك بكسر الرابطة بين الكربون والزئبق ، ولا يوجد أى دليل على تكوين زئبق عضوى بأنسجة الثدييات فمركبات الأريل تتحول إلى زئبق غير عضوى بصورة أسرع مما يحدث بمركبات الألكيل ذات السلسلة القصيرة . وقد وجد أن فترة نصف الوقت البيولوجى لميثيل الزئبق حوالى ٧٠ يوما وبالنسبة لأملاح الزئبق الغير عضوية ٤٠ يوما في حين تكون بالنسبة للزئبق المعنى أو بخاره ٣٥ - ٩٠ يوما .

التمثيل الخلوى للزئبق (Cellular Metabolism) :

قد يرتبط الزئبق داخل الخلايا بعدد من النظم الإنزيمية بالميكروسمومات والميتوكوندريا مسببا ضررا غير محدد أو موت الخلايا لميله الشديد إلى الارتباط بمجاميع سلفهيدريل فيكون مثيل الزئبق مركبات معقدة وذاتنة مع السيمستين والجلوتاثيون في خلايا الكبد ومنها إلى الحوصلة المرارية ثم يعاد امتصاصها بواسطة الجهاز الهضمي .

ومركبات الزئبق العضوية السائلة تمتص في الأجزاء والأغليب القريبة وترتبط مع مستقبلات خاصة فتتبط إنتقال الصوديوم وعند كسر الرابطة بين الكربون والزئبق في الزئبق العضوى ينساب الزئبق الأيونى الغير عضوى .

و يحث الزئبق (Mercuric mercury) على تكوين وتخليق الثيونيسن المعدني (Metallothionein) بخلايا الكلى ويختلف (Cadmium- metallothionein) بأن ليس له فترة نصف عمر بيولوجي طويلة ويتركز في ليسوسومات الخلايا الكلوية .

سمية بخار الزئبق :

قد يحدث إستنشاق بخار الزئبق تآكل فى الشعب الرئوية والرئه مصحوبة بإرتجافات فى الجهاز العصبى المركزى إذا لم تحدث الوفاة أما التعرض المزمن فيؤدى لظهور أعراض أساسية بالجهاز العصبى المركزى. والأعراض الأولية عند التعرض لبخار الزئبق تكون غير متخصصة وتسمى بالأعراض الخضرية الواهنة (Asthenic-vegetative syndromes) أو الزئبقية الدقيقة (Micro mercurialism) مع وجود أعراض الوهن العصبى بالإضافة إلى ثلاثة أو أكثر من الصفات الإكلينيكية مثل الرغبة وتضخم الغدة الدرقية وزيادة أخذ اليود المشع بالغدة الدرقية ونبض متذبذب منخفض (Tachycardia) و (Dermographism) وإلتهاب فى اللثة وزياد الروال (Gingivitis) وتغيرات بالدم وزيادة فى إفراز الزئبق فى البول ومع زيادة التعرض تصبح الأعراض أكثر وضوحا بدءا بإرتجاف عضلات الأصابع وجفون العين والشفاه وإبتهاها بحركات مرتعشة ثائرة فى الأطراف مصحوبة بتغيرات فى الشخصية والسلوك مع فقد الذاكرة وإحباط شديد وقد يصل للهلوسة .

٨-٣- عنصر السيلينيوم (Selenium) :

معدن ضرورى فيوجد فى بعض البروتينات الخاصة والتي تحتوى على سيلينو سيستئين (Seleno cysteine) بالتديبات وتشمل إنزيمات جلوتاثيون بيروكسيداز (Antioxidant glutathion peroxidase) وسيلونوبروتين بيروأكسيداز (Iodothyronine deiodinase) و يودوثيرونيندييودونيز (Selenoprotein Peroxidase) بالإضافة لمجموعة من البروتينات السيلونية والتي لم يتم تعريفها بعد وهى بروتينات ترتبط بشدة به لدرجة أنه يظل مرتبطا حتى اثناء عمليات تنقية البروتين ويكون بحالة تسمى سيلينيد (Selenid) والذي يتكون نتيجة إختزال السيلينيت^(٤) (SeO^{-٢}) والسيلينات (Selenate) .

ويقدر وجود السيلينيوم بالحيوانات والإنسان بقياس تركيزاته ونشاط إنزيم الجلوتاثيون بيروأكسيداز في الدم والبلازما .

وأثناء الحمل أما أن ينخفض سيلينيوم البلازما ونشاط الإنزيم أو يمكن أن دون تغير بالإضافة إلى أن معاملة الفئران الصغيرة بالسيلينيت أو السيلينات يؤدي لإنتقال السيلينيوم إلى أنسجة الجنين كذلك فإن السيلينيوم المتكون من (Seleno methionine selenate) تنفذ خلال مشيمة الجرذان .

وبالرغم من أهمية إلا أنه يعتبر معدن سام ذو آثار غير طيبة وخاصة أثناء التطور فعند تعرض الحيوانات له بمعدل ١٠٠ مرة أعلى من المستويات المسموح بها بمنظمة الصحة العالمية فالجرعة الحادة من السيلينيت تؤدي لإجهاض إناث الفئران الصغيرة الحامل وقد يكون ساما بالنسبة للجهاز التناسلي نتيجة تأثيره على المشيمة وأن جرعة واحدة تعادل ٥٨,٨ ميكرومول / كجم تعطي تحت الجلد للفئران الصغيرة الحامل في اليوم الأثني عشر تؤدي إلى الإجهاض وموت الأمهات في غضون ٤٨ ساعة بينما إعطاء جرعة تعادل ٢٧ ميكرومول / كجم في اليوم السادس عشر أدت إلى الإجهاض أما الجرعة ٤٠,٠ ميكرومول فأنها تؤدي إلى إجهاض وموت الأمهات وأن معاملة الفئران الحامل في اليوم الأثني عشر بالجلوتاثيون بمعدل ٢ أو ٥ ملليمول / كجم في وقت مبكر بحوالي ٢٠ دقيقة قبل المعاملة أدت إلى ارتفاع سميته مكونا شقوق حرة (Free radicals) .

٨-٤- عنصر الزرنيخ (Arsenic) :

توجد عدة أشكال للزرنيخ فهو من أصعب المعادن للتعرف عليه نتيجة لكونه معقد كيميائيا فيوجد منه مركبات عديدة ثلاثية التكافؤ كالثالث أكسيد الزرنيخ و زرنيخيت الصوديوم و ثالث كلوريد الزرنيخ أو خماسي التكافؤ مثل خامس أكسيد الزرنيخ و زرنيخات الرصاص و زرنيخات الكالسيوم .

كذلك المركبات الزرنيخية العضوية قد تكون ثلاثية أو خماسية التكافؤ أو قد تتواجد كنتيجة لعملية الميثلة الحيوية (Biomethylation) بواسطة كائنات التربة والمياه العذبة ومياه البحار . وينتشر توزيعه في أرجاء عديدة من الطبيعة ففي البيئة يكون الزرنيخ خماسيا إلا تحت بعض الظروف المختزلة مثل ماء الآبار العميقة حيث قد يتواجد الزرنيخ ثلاثيا .

ويُنتج وينفرد الزرنيخ الغير عضوي للبيئة من عدة منابع (Anthropogenic) تتضمن الصهر الأولى لمعادن النحاس والزنك والرصاص بالإضاقعة إلى صناعة الزجاج حيث يضاف الزرنيخ للمواد الخام فقد وجد أن تركيزه في هواء المناطق القريبة من أماكن صناعة التحاس قد وصلت خلال ٢٤ ساعة إلى ١ ميكروجرام/ متر^٣ بينما في الأماكن البعيدة لم يتعدى ٠,١ ميكروجرام/ متر^٣ أما بمياه الشرب فيتراوح بين ٥ - ٥٠ ميكروجرام / لتر وقد يزداد تركيزه بمياه الشرب من العينون المعدنية الطبيعية فوصل باليابان ١,٧ ملليجرام / لتر بينما في غرناطة والأرجنتين يصل التركيز إلى ٣,٤ ملليجرام وبالأباز الإرتوازية إلى ١,٨ ملليجرام / لتر . كذلك يحتوى الغذاء مثل اللحوم والخضراوات على مستوى معين من الزرنيخ ففي الولايات المتحدة يحتوى الغذاء اليومي عادة على ٠,٠٤ ملليجرام / يوم في حين قد يصل إلى ٠,٢ ملليجرام/ يوم عند إحتواء الغذاء على أغذية بحرية (الأصداف).

وعموما فإن مجموع ما يحصل عليه الإنسان يوميا عند التعرض الصناعي عادة لا يصل إلى ٠,٣ ملليجرام وكما سبق يتعرض الإنسان للزرنيخ عن طريق الماء أو الغذاء [الأصداف حيث تحتوى على كمية كبيرة منه في صورة مركبات عضوية كأمحاض الميثيل والداي ميثول زرنيخ بالإضافة إلى بيتامين و كولين و فوسفوليبيدات الزرنيخ (Arsenobetaine , Arsenocholine & Arsonium phospholipids) وقد يحدث التعرض للزرنيخ خلال التدخين بالرغم من أنه في الآونة الأخيرة إنخفض محتوى الزرنيخ بنبات الدخان كذلك يحدث التعرض للعمال المشتغلين بصناعة المعادن وإنتاج المبيدات المحتوية على الزرنيخ علاوة على إحتواء بعض العقاقير عليه .

ويمتص الزرنيخ عادة خلال الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي بينما تفرز معظم الجرعة في البول في حدود يومين ونظر لسرعة تخلص الجسم منه فإن مستواه في الدم يشير إلى التعرض الحديث فلا يصل تواجده قسى الدم لحالة ثابتة إطلاقا .

وقد لوحظت تأثيراته الضارة بكثير من النظم العضوية بما فيها الجلد مسببا السرطان عند التعرض له بطريق الفم والجهاز التنفس مسببا سرطان الرئة كذلك تأثيراته في كل من الجهاز الهضمي والعصبي والقلب ومحتوى الدم بالإضافة لحدوث كسور في الكروموسومات ولكنه لا يؤدي لحدوث طفرات (Point mutations) كما يؤثر على الجينات التي تنظم نمو الخلية

وبطريقة غير مباشرة يؤدي لحدوث السرطان ووجود الزرنيخ في الماء بمعدل ٢٠٠ ميكروجرام / لتر/ سنة في البنفسال أحدث (Hyper & Hypo pigmentation) وزيادة القرنية (Hyperkeratosis) بالكفين وبطن القدمين .

وينفذ معدن الزرنيخ خلال المشيمة ويحدث تشوهات في كل من الجرزان والفقران الصغيرة حيث كان مثيل الزرنيخ أقل في تأثيره التشوهي عن الزرنيخ الغير عضوي في حين كان الزرنيخ الثلاثي أكثر قوة في أحداث التشوهات عن الزرنيخ الخماسي نتيجة لاختلاف السمية بينهما وليس لاختلاف حركية المشيمة (Pharmacodynamic) فينفذ معدن الزرنيخ خلال المشيمة بالأمهات الحامل وإحتواء كبد ومخ الجنين على حوالي ٠,٧٤ ، ٠,١٥ ، ٠,٢٢ مللوجرام على التوالي من ثالث أكسيد الزرنيخ / ١٠٠ جرام أنسجة الرطبة . كذلك حدث كثير من التشوهات في الأطفال حديثي الولادة مع زيادة في الشذوذ الكروموسومي (Chromosome aberrations) لعائلات تعرضن لتركيز عال بمصنع للنحاس بالسويد بينما حدث إجهاض لعدد كبير من النساء المتواجدن على بعد ٥٠ كم من هذا المصنع وزيادة حدوث التشوهات وتكرار الإجهاض نتيجة التعرض يرجع لضرر وراثي مصحوب بأضرار في وظيفة المشيمة.

حركية السمية (Toxicokinetics) :

يكون الزرنيخ بالهواء أساسا في صورة أكسيد زرنيخ ويتوقف ترميجه وامتصاصه بواسطة الرئة على حجم الجزيئات وشكلها الكيميائي فإعطاء الفئران الصغيرة زرنيخ مشع سواء أكان ثلاثي أو خماسي التكافؤ عن طريق الفم خرج منه ٦-٩% عن طريق البراز مما يدل على حدوث امتصاص كامل تقريبا عن طريق القناة الهضمية . ويحدث امتصاص كامل تقريبا للزرنيخ الثلاثي أو الخماسي التكافؤ مع إفرازه أساسا عن طريق البول بينما نصف العمر البيولوجي للزرنيخ الغير عضوي المهضوم حوالي ١٠ ساعات ويفرز ٥٠- ٨٠% منه بطريق البول خلال ثلاثة أيام في حين مثيل الزرنيخ يستغرق ٣٠ ساعة لإفرازه أو لإخراجه .

ويعتبر الزرنيخ محب للجلد حيث يمكن إزالته منه في هيئة قصور أو فسي صورة عرق غزير كذلك يتركز في الشعر وبالأظافر يكون بصورة أشربة بيبضاء مستعرضة (Mees lines) تظهر بعد أسابيع من التعرض .

التحول الحيوي داخل الجسم (Biotransformation In-Vivo) :
يتحول الزرنيخ الغير عضوى داخل الجسم الكائنات بواسطة عملية ميثلة
إلى مونو أو داي ميثل الزرنيخ والنتاج الأخير أساس التحول الحيوى كعملية
هدم السمية (Detoxication) للصور الغير عضوية والأكثر سمية فهذا النتاج
يتكون بسرعة ويزال عن طريق الإخراج بسرعة أيضا . ولحيثا يكون
التعرض يفوق معدل تحوله حيويا فتحدث السمية لذا يجب أن نضع فى
الإعتبار العلاقة بين الجرعة السامة والاستجابة لمثل هذه الصور
الغير عضوية فى ضوء المعرفة بالتحول البيولوجى .

تفاعلات الأكسدة والإختزال لصور الزرنيخ الغير عضوى :
تختزل صور الزرنيخ الخماس التكافو وتتحول حيويا لثلاث أكسيد
الزرنيخ وحيث أن عملية ميثلة الزرنيخ الخماسى عملية إختزال فيعتقد أن
إختزال الزرنيخ داخل الجسم علاقة بحدوث عملية الميثلة الحيوية أما عند
أخذه بالخلايا الكبدية للفئران الكبيرة وجد أن عملية الميثلة نتجت عن استخدام
الزرنيخ ثلاثى التكافو بينما لم يحدث أى إختزال مع الزرنيخ الخماسى وعليه
أقترح أن الزرنيخ الخماسى يجب وأن يتحول أولا إلى ثلاثى قبل أن يحدث
له ميثلة . أما الزرنيخ الثلاثى الغير عضوى فيتأكسد فى وجود الماء المتحوله
وتلعب درجة حموضة المحاليل دورا فعالا فى ثبات الزرنيخ بغض النظر
عن كونه ثلاثيا أو خماسيا ويتأكسد الزرنيخ الثلاثى أسرع فى المحاليل
القاعدية عنه فى الحامضية فى حين الزرنيخ الخماسى يعتبر ثابتا فى كلاهما
فى حين يحدث له إختزال فى درجات الحموضة المنخفضة .

تأثيراته الخلوي (Cellular effects) :
مركبات الزرنيخ ثلاثية التكافو هى الشكل الأساسى السام بينما ذات
التكافو الخماسى يكون لها تأثير بسيط على نشاط الإنزيمات . وتتغير النظم
الإنزيمية وكثير من البروتينات المحتوية على الكبريت (Sulphydryl) عند
تعرضها للزرنيخ ويرجع ذلك إلى طبيعتها عند اضافة كم زائد من مركب
محتويا على كبريت كاستخدام الجلوتاثيون هذا ويمكن إعادة الإنزيمات

المحتوية على مجموعتين من الكبريت إلى نشاطها الطبيعي بإضافة المركبات المحتوية على ذرتين كبريت مثل مركب (BAL : 3,4-dimercaptopropanol) وليس المركبات المحتوية على ذرة واحدة .

والزرنخ ذو تأثير فعال على ميتوكوندريا الإنزيمات ويمنع تنفس الأمسجة وهو ما يشير لحدوث سمية خلوية بواسطة الزرنخ . أما الميتوكوندريا فتعمل على تجميع الزرنخ في حين تعمل المواد المرتبطة مع المرافق الإنزيمي نيكوتين أدنين داي نيوكليوتيد والتي تكون حساسة جدا للزرنخ على التدخل في عملية التنفس ويعتقد أن هذه المواد الحساسة تتكون نتيجة تفاعل أيون الزرنخ مع العامل المساعد (Co factor) لحمض (Dihydrolipoic acid) الضروري تواجده لأكسدة مادة التفاعل .

ويعمل الزرنخ على تثبيط نشاط إنزيم سكسينيك ديهيدروجينيز ويقوم بفك ازدواج الفسفرة التأكسدية (Oxidative phosphorylation) ويؤدي لحدوث نشاط إنزيم (Mitochondrial ATPase) فهناك اقتراح بأن الزرنخ يعمل على تثبيط وظائف الطاقة للميتوكوندريا عن طريقين :

- طريق التنافس مع الفوسفات أثناء عملية Oxidative Phosphorylation
- تثبيط الطاقة المرتبطة باختزال المرافق نيكوتين أميد داي نيوكليوتيد .

كذلك تحدث مركبات الزرنخ على تكوين الثيونين المعدني (Metallothionein) في الكائنات الحية وتتوقف قدرته على تجهيزته فيكون للثلاثي أكثر تأثيرا يليه الرباعي ثم الزرنخ أحادي الميثيل ثم الزرنخ ثنائي الميثيل .

السمية (Toxicity) :

يؤدي ابتلاع جرعة مرتفعة من الزرنخ ٧٠-١٨٠ ملليجرام إلى الوفاة وتتخلص الأعراض الحادة التي بنهايتها الموت في درجة حرارة مرتفعة وضيق في التنفس أو إختناق وكبر حجم الكبد مع التلويين الفائق للجسم (Metanosis) مع تغيرات في رسم القلب الكهربائي وإنعدام الحساسية في الجهاز العصبي الطرفي خلال ١-٢ أسبوع من التعرض لجرعات عالية فتتآكل جدر المحاور والتي يمكن التخلص منها إذا ما أوقف التعرض للزرنخ ويعتبر الكائن لجرعة مرتفعة مرة واحدة تنتج رعشة مع قد الأعضاء الحركية لوظيفتها .

ويسبب التعرض المزمن لمركبات الزرنيخ غير العضوى تسمم العصبى سواء الجهاز العصبى المركزى أو الطرفى وتبدأ بتغيرات فى درجة الحساسية مع التئمل (Paresthesia) وضعف فى العضلات يبدأ من الجزء القريب ويتقدم حتى الوصول للجزء البعيد الطرفى ويحدث التعرض المزمن أضرار بالغة بالكبد بداية بمرض الصفراء (Jaundice) وقد يمد ليصل لحالة التليف (Cirrhosis) أو إستسقاء البطن (Ascites) نتيجة تسمم خلايا برانشيمية الكبد وترتفع إنزيمات الكبد بالدم مع حدوث تحبب وتغير فى التركيب الدقيق للميتوكوندريا مصحوبة بأضرار خلوية غير محددة وقد للجلايكوجين .

تأثيره المسرطن (Carcinogenicity) :

أدرج ضمن المركبات التى تحدث السرطان فالتعرض المزمن يؤدي لسلسلة من التغيرات بطبقة إيبينليم الجلد موديا الى حدوث تلوين ومنتهيا بحدوث فرط قرنية (Hyper keratosis) وتظهر هستولوجيا كنموات دموية ذات طبيعة صلبة (Verrucose) مع إعادة ترتيب الخلايا الحشوية لطبقة الإيبينليوم أو خلايا الورم ذو الطبيعة الحشوية .

وقد يتواجد نوعين من خلايا سرطان الجلد يسببها الزرنيخ وهى:

- خلايا السرطان القاعدية ويكون دائما محلى
- الخلايا الحشوية السرطانية التى تنشأ من الأماكن القرنية (Keratoic) ويمتد سريانه من مكان لآخر .

ويختلف سرطان الجلد الناجم من التعرض للزرنيخ عن الناتج من التعرض للأشعة فوق البنفسجية فى كونه يحدث فى أماكن من الجسم لا تتعرض لأشعة الشمس كالأنف وبطن القدم كتقرحات متعددة .

ولسرطان الرئة علاقة بالتعرض لهواء مشبع بالزرنيخ وتتراوح مدة الحث على تكوينه من التعرض وحتى ظهوره ٣٥-٤٠ سنة (تأثير مزمن) .

وهناك أورام تحدث فى الأمعاء ذات علاقة بالتعرض للزرنيخ كورم الكبد (Hemangiosarcoma) وورم الغدد اليمفاوية (Lymphomas) وسرطان الدم (Leukemia) والأنف بلعومي والكلى والمثانة .

تأثيره على الجهاز التناسلى والتشوه :

تؤدي الجرعات العالية من مركبات الزرنيخ الغير عضوية لحيوانات التجارب الحامل لحدوث تشوهات مختلفة فى الأجنة والنتاج حديث الولادة متوقفاً ذلك على الوقت الذى أعطيت فيه الجرعات والطريق الذى تسلكه بينما لم يتم ملاحظة مثل هذه الظواهر فى الإنسان المعرض وظيفياً إلى جرعات زائدة من مركبات الزرنيخ .

أما غاز الأرسين (Arsine) والمتولد تفاعل الأيدروجين مع الزرنيخ وكمنتج ثانوى فى عمليات تنقية المعادن فهو تأثير فعال على مكونات الدم محدثاً دوخة وقئ وصعوبة فى التنفس مع ألم بالرأس وقد يؤدي التعرض له للموت أو يكون مصحوباً بفشل كلوى صفراء وأنيميا بالأفراد التى تنجو من الموت.

٨-٥-الكاديوم (Cadmium):

ويستعمل الكاديوم أساساً فى جلفنة الأسطح والطلاء الكهربائي نظراً لصفاته التى لا تآكل (Noncorroive) كذلك يدخل فى تكوين الدهانات والبلاستيك بالإضافة لاستعماله كمادة للتقطب الموجب فى بطاريات النيكل - والكاديوم كما يعتبر الكاديوم ناتج ثانوى من المناجم وصهر الزنك والخصائص التى تكون المصدر الأساسى للتلوث البيئى فهو توجد بمعدل ٠,٠٥ ميكروجرام / م^٣ ويحتوى الهواء فى الأماكن الغير ملوثة على ما يقرب من ٠,٠١ ميكروجرام / م^٣ فى حين تحتوى اللحوم والسمك والفاكهة على ٥٠ ميكروجرام / كجم أما الحبوب فتحتوى على ١٠ - ١٥٠ ميكروجرام / كجم وأكثر أعضاء الحيوان إحتواء على معدن الكاديوم هى الكبد والكلى بينما تشكل الأصناف البحرية المصدر الأعظم منه فتصل الكبد والكلى ١٠٠ - ١٠٠٠ ميكروجرام / كجم حيث تمتص من المياه التى تتواجد بها ثم تمسكه مع الببتيدات وتقدر الكمية اليومية التى تدخل جسم الإنسان من الغذاء والماء والهواء فى أمريكا الشمالية وأوروبا بحوالى ١٠ - ٤٠ ميكروجرام ويصل مايمتص منه عن طريق جهاز التنفس إلى ١٥ - ٣٠% بأماكن التعرض المهني بينما الأفراد الذين لايتعاملون معه مهنياً يصل لهم عن طريق السجائر والدخان فتحتوى السجارة على ١ - ٢ ميكروجرام يستنشق منه أثناء التدخين ٠,١ - ٠,٢ ميكروجرام . ويقوم النبات بامتصاصه أكثر من أى معدن آخر وهناك عوامل عديدة تساعد على تواجده فى التربة من أهمها

ما يتساقط من الهواء (Fallout) والموجود في مياه الري بالإضافة لمخصبات الفوسفات والمحتوية عادة على ٢٠ ملليجرام / كجم هذا علاوة على الرواسب الطينية فيحتوى على ١٥٠٠ ملليجرام / كجم مادة الجافة .

فقد وجد أن الفئران الكبيرة والصغيرة التى عوملت بتركيز ١٠٠ جزء فى المليون فى ماء الشرب أثناء فترة الحمل قد أدى إلى تركيزه فى المشيمة مع قلة مستويات الزنك فى الأجنة . وقد يرجع سبب ذلك لحث المعدن على الارتباط مع البروتينات المعدنية بأنسجة الأم والمشية على السواء وينتقل ببطء من الأم إلى جنين الفئران الكبيرة مع ظهور تركيزات عالية فى المشيمة عما فى كل من أنسجة الأم والجنين نتيجة لاحتفاظ الميثونين المعدني بأنسجة الأم والمشيمة فيقل نقلة للجنين فيعتبر الكاديوم عنصر سام للمشيمة فى الحيوانات المتعرضة لجرعة حادة تحت الجلد ٢٠ نانومول فتحدث نزيف فى الكلى وغدة الأدرينالين بالفئران الكبيرة الحامل مع حدوث موت موضعي فى المشيمة مصحوبة بموت كل من الأم والجنين فسمية المشيمة مسؤولة عن موت أجنة الفئران الكبيرة عند معاملتها باليوم الثامن عشر من الحمل حيث تعمل المشيمة على تراكم الكاديوم كوعاء يقوم بمنع حركته إلى الجنين ويكون ضار جدا له بالرغم من أن المشيمة تأتى فى المرتبة الثانية بعد الكبد فى وجود هذا المعدن بها فيحدث التسمم موت موضعي وبالتالي طرد الجنين . أما بالنسبة للإنسان إن لم يكن من المدخنين فيكون تعرضه عن طريق الغذاء لتلوث الحبوب والأصداف البحرية وكبد وكلسى الحيوانات الملوثة بالكاديوم والأخيرة يكون بها أعلى تركيز فتركيزه بدم البالغين والذين لم يتعرضوا له عادة لا تزيد عن ١ ميكروجرام / DL .

وتدخين السجائر هو المنبع الأساسي لتعرض الأمهات بما يعادل ١٥-٣٠ % استنشاقه وامتصاصه ويؤدى لصفر حجم الاطفال حديثى الولادة مع وجود تكلس فى المشيمة .

ويوجد اتجاهين أساسين لسمية المشيمة :

- الأول هو السمية المباشرة للتعرض له
 - الثانى هو عملية الدفاع الخلوى فى المشيمة لمنع حدوث السمية
- فبعض هذه العمليات فى الإستجابة أو الدفاع تتغير مثل نقص نقل الأحماض الأمينية أو الإنخفاض فى نشاط إنزيمات :

- إنزيم سكسينيك ديهايدروجينيز (Succinate dehydrogenase)
- جلوكوز-6-ديهيدروجينيز (Glucose -6-dehydrogenase)
- جلوتاثيون بيروأكسيداز (Glutathione peroxidase)

كل هذا مع التقير في البناء الدقيق (Ultrastructure) للمشيمة ومن وسائل الدفاع الخلوية للمشيمة أن كل من جزيئات الجلوتاثيون والمثيونين المعدني لهما ميل للارتباط مع الكادميوم فيصبح الكادميوم المرتبط غير سام بالنسبة للمشيمة كما تستطيع المشيمة تخليق الجلوتاثيون بينما يتواجد إنزيم جلوتاثيون بيروأكسيداز (Glutathione peroxidase) في الخلايا وخارجها مما يعمل على عدم تسممها به لإنتاج ناتج التمثيل الغذائي (6-ketoprostaglandin) لمادة Prostacyclin . وعند تواجد مادة المثيونين المعدني خارج الخلايا كبروتين غنى بالميسيتين ذو ستة مواقع للارتباط بالمعادن و يعمل على حماية الخلايا من سمية المعادن أما عند تركيزه في النواة فإنه يساعد على حماية حمض الديزوكسي نيوكليك من تأثير عملية الأكسدة .

حركية السمية (Toxicokinetics) :

يعتبر إمتصاص الكادميوم عن طريق الجهاز الهضمي قليل نسبيا (5-8%) إذا ما قورن بالإمتصاص عن طريق الجهاز التنفسي ويكون الإمتصاص أعلى عندما يقل محتوى الغذاء من الكالسيوم والحديد مع قلة البروتين فيعمل نقص الكالسيوم الغذائي على حث تخليق الكالسيوم المرتبط مع البروتين وهذا بدوره يسرع من إمتصاص الكادميوم . فالنساء ذات مستوى الفريتين المنخفض يتصاعف عندها الإمتصاص الطبيعي لمعدن الكادميوم أما وجود الزنك فيعمل على خفض إمتصاصه نتيجة الحث على إنتاج المثيونين المعدني .

وينتقل خلال الجسم عن طريق الدم بإرتباطه بكرات الدم الحمراء وجزيئات البروتين عالية الوزن الجزيئي خاصة ألبومين البلازما وقد ينتقل جزء بسيط منه بواسطة المثيونين المعدني . ويصل مستواه في دم الإنسان البالغ قليل التعرض له لأقل من 1 ميكروجرام / dl بينما يحدث الولادة أقل من واحد ملليجرام بالجسم فالمشيمة تقوم بتخليق المثيونين المعدني كحاجز يمنع وصول الكادميوم من الأم للجنين أما إذا كان تعرض الأم مرتفع فتكون

النتيجة وصوله للجنين . ولا يتعدي ١ ميكروجرام لكل كيلو جرام من لبن الأمهات في الإنسان والأبقار ويستمر وجوده في جسم الكائن الحي لعدة سنين ويتراكم أساسا في الأنسجة الرخوة خاصة الكلى .

السمية الحادة (Acute toxicity) :

تحدث السمية الحادة نتيجة تعرض الجهاز الهضمي لتركيزات عالية منه في المشروبات (١٦ ملليجرام /لتر) والأغذية الملوثة بينما يستشلق أبخرة ملوثة به تؤدي لإلتهاب رئوي وتليف الرئة أما عند التعرض لتركيزات قليلة فتتلخص الأعراض المزمene في أمراض رئوية وتورم بالجسم مع قصور مزمن بالجهاز البولي وتظهر تأثيرات بالأوعية الدموية والهيكل العظمي .

تأثيره المزمn لأمراض الرئة (Chronic Pulmonary disease) :

تتوقف السمية على الوقت ومستوى التعرض وترجع عدم كفاءة الرئة في القيام بوظيفتها إلى الإلتهابات الشعبية وتقدم التليف خاصة بالجزء السفلى والتي تؤدي بدورها (Emphysema) مما يؤدي في النهاية إلى صعوبة التنفس وقصور بكفاءة الرئة فتقرحات وموت موضعي وتنفرد الإنزيمات ولا يمكن إصلاح الضرر الذي يلحق بالغشاء القاعدي للحويصلات الهوائية كذلك فقد يؤدي لنقص في نشاط (1-antitrypsin) وربما ذلك هو سبب التسمم الرئوي .

تأثيره على سمية النفرونات (Cadmium Nephrotoxicity) :

تحدث السمية بالأثاييب البولية القريبة فيزداد ظهور معدن الكاديوم والبروتين (Proteinuria) والأحماض الأمينية (Amino aciduria) والجلوكوز (Glucosuria) والبرولين في البول مع إنخفاض في إعادة امتصاص الفوسفات .

ويصل مستوى تركيز الكاديوم الحرج في قشرة الكلى (Renal cortex) والذي ينتج قصور في الجهاز البولي في ١٠% من الأفراد إلى ٢٠٠ ميكروجرام/جرام بينما يصل ٣٠٠ ملليجرام/جرام في ٥٠% من الأفراد ويتبع مستوى الكاديوم في كل من الكبد والكلى نمط موحد فيصل متوسط مستواه بالكبد ٦٠ ميكروجرام/جرام بينما يصل بالكلى إلى ٣٠٠ ملليجرام /جم.

دور الميتالوثيونين في سمية الكاديوم قد يحدث تراكم للكاديوم في الكلى دون حدوث أعراض سمية ظاهرة ويرجع السبب لتكوين مركب من الكاديوم والثيونين أو الميتالوثيونين ذو الوزن الجزيئي المنخفض ويتميز الميتالوثيونين بتكوينه من ٣٠ % من الحمض الأميني سيستئين (Cysteine) وغياب الأحماض الأمينية الأروماتية ومحتواه الكلي من الأحماض الأمينية يصل ٦١ % . وعندما يتحدد معدن الكاديوم مع الميتالوثيونين يصبح غير سام حتى مستوى معين وبارتفاع مستواه عن الحد الحرج يصبح ساما والعوامل المحددة لمستواه منفرد أو مرتبطا مع الميتالوثيونين ليست واضحة تماما فاثبتت التجارب أن تكرار الحقن بجرعات منخفضة من الكاديوم والميتالوثيونين لمدة عدة أسابيع أدت لسمية مزمنة بالجهاز البولي لا يمكن الرجوع عنها كذلك وجد أن زرع كبدة من فئران تعرضت للتسمم به إلى فئران لم تتعرض له أدى لحدوث موت موضعي بجهازها البولي وهو ما يؤدي للاعتقاد بالانفراد البطيء لمركب الكاديوم والميتالوثيونين من الكبد المنزرعة والأنسجة الرخوة الأخرى وعليه يصبح ساما في الجزء الطرفي للجهاز البولي بينما كلوريد الكاديوم وبتركيزات أعلى لا يحدث أي تسمم في نفس هذا الجزء .

انعكاسية تأثيراته البولية (The Reversibility of Renal effects) : يحدث للأفراد المعرضه مهتيا لمعدن الكاديوم قصور في وظائف الكلى البولية ولا يرجع لحالته الطبيعية وبصاحبه بمرور الوقت إرتفاع في كرياتينين السيرم مما يشير لحدوث مرض الكبيبات المتكسّم (Glomerulopathy) حتى ولو أمكن عدم التعرض لهذا المعدن لمدة عشرة سنوات .

تأثيره على النظام الهيكلي (The skeletal System) : تؤثر سمية الكاديوم على التمثيل الغذائي للكالسيوم فالأفراد المصابة بالقصور البولي تفرز كم مرتفع من الكالسيوم نتيجة زيادة فقد البول ولكن بحالات التعرض المزمن يقل إفراز الكالسيوم عن المستوى الطبيعي بالتغيرات التي تحدث في الهيكل العظمي قد تكون ذات علاقة بفقد الكالسيوم

وتشمل ألم في العظام وتورمها (Osteomalacia) وقد يصاحب ذلك تنقبض (Osteoporosis) كأعراض ثانوية للتعرض إنما الأساس هو ما يحدث بالكلية .
 كذلك فوجود (B₂-Microglobulin) ونسبة إعادة الامتصاص في الأنابيب البولية تشير لحدوث تأثيرات في العظام كنتيجة أساسية للاضطرابات في التمثيل الغذائي لفيتامين د وهرمون الباراثيرويد (Parathyroid) .
 هذا بالإضافة إلى الإقتراح بأن وجود الكالسيوم في خلايا الجزء الطرفي للأنابيب يؤدي لنقص في وظيفة هذه الخلايا يتبعها إنخفاض تحويل 25 (OH) فيتامين د إلى فيتامين د (1.25(OH)) وهذه بالتالي تؤدي لإنخفاض في امتصاص الكالسيوم مع نقص في التكوين المعنى للعظام والأخيرة تسبب الورم (Osteomalacia).

تأثيره على الضغط والأوعية القلبية (Hypertension & Cardiovascular effects)
 يعتبر معدن الكالسيوم سببا هاما لارتفاع ضغط الدم في الأفراد المعرضون له خاصة أثناء الإنقباض (Systole) وليس أثناء الإنبساط (Diastole) أما في الفئران فوجد أن تأثيره يتلخص في :
 • خفض الفوسفات ذو الطاقة المرتفعة والمخزنة بمضلات جدار القلب .
 • خفض في الإنكماش والإنبساط :مطاطية عضلة القلب (Myocardial) .
 • إختفاء الإثارة في نظام التوصيل بالقلب .
 وقد وجد أن الفئران التي أضيف إلى غذائها النحاس والسيلينيوم والكالسيوم أصيبت بإنخفاض ملحوظ في إنزيمات :
 • جلوتاثيون بيروكسيداز بميتومول القلب .
 • ديسميوتاز (dismutase) .
 • سوپروكسيداز (Saperoxidase)
 • كاتالاز (Catalase)
 مما يشير إلى أن ميتوكوندريا القلب هي المكان الذي يحدث به التفرحات والضرر البيوكيميائي التي يسببها في عضلات جدار القلب .

تأثيره المسرطن (Carcinogenicity) :

وضعت الهيئة العالمية لأبحاث السرطان (International Agency for Research on Cancer) الكادميوم كمادة مسرطنة في كل من الرئة والبروستاتا بالأفراد المعرضة مهدياً له خاصة المشتغلون بصناعة البطاريات الداخل في تكوينها النيكل والكادميوم . أما في حيوانات التجارب فقد ثبت قوة الكادميوم كمادة مسرطنة عند حقن الفئران تحت الجلد بمركبات الكادميوم مثل كلوريد أو أكسيد أو فوسفات أو فوسفيد الكادميوم حيث تكونت أورام موضعية (Local sarcoma) .

٨-٦- المنجنيز (Manganese) :

بالرغم من أهمية المنجنيز في تكلس الهيكل العظمي وضرورية تواجده في جميع الكائنات الحية فيدخل كعامل مساعد في عديد من التفاعلات الإنزيمية وخاصة في عملية الفسفرة والكوليسترول وتخليق الأحماض الدهنية إلا أنه يسبب نقص في توافق حركة العضلات الإرادية في الأجنة لحدوث تشوه بالأذن الداخلية بكثير من الحيوانات كالفئران الصغيرة والكبيرة وخنازير غنيا والكتاكيت.

وبالرغم من تواجده في الهواء وفي معظم الموارد المائية إلا أن المهم هو أخذه مع الأغذية المختلفة كالخضروات والجزء الخضري من الحبوب والفاكهة والمكسرات والشاي وبعض البهارات تكون غنية جداً به فيترواح متوسط ما يأخذه الإنسان يومياً ٢-٩ ملليجرام وتمتص القناة الهضمية ٥% وينتقل المنجنيز في البلازما مرتبطاً مع (B₁₂-globulin) ويعتقد أنه ترانسفريتين ثم يتوزع بأنحاء الجسم ويتركز في الميتوكوندريا خاصة بالبنكرياس والكبد والكلية والأمعاء أعلى الأستجة إحتواء عليه .

ويعتبر نصف عمره في الجسم هو ٣٧ يوماً . ويخترق المنجنيز بسهولة الحاجز الدموي المخي ونصف الوقت الذي يتواجد فيه بالمخ يكون أطول من نظيره في أنسجة للجسم كلها .

وطريق الإخراج الأساسي هو البراز نتيجة لإزالته في الحويصلة المرارية ثم إعادة امتصاصه بالأمعاء مما يشير إلى أن الكبد ونظم الجهاز الهضمي لها دوراً هاماً في إخراج ما يزيد عن حاجة الجسم وعلة تقل السمية الجهازية عند التعرض عن طريق الفم أو الجلد .

ويستخدم المنجنيز في عمل سبائك الحديد الصلب والبطاريات الجافة وأسلاك الكهرباء والسيراميك والكبريت والزجاج والأصباغ والمخصبات بالإضافة إلى أعده اللحم والمواد المؤكسدة علاوة على إضافتها إلى غذاء الحيوانات فالتعرض الصناعي السام عن طريق الاستنشاق ويكون المنجنيز بصورة ثنائي الأكسيد وخاصة في المناجم يسبب نوعين من الأعراض :

• الأولى : التعرض الحاد والمسيب للإنتهايات رئوية تصل بالأشخاص المهنيين إلى ٣٠ مره أكثر مما يتعرض له الأشخاص الطبيعيين ويؤدي الى وجود تهتكات في طبقة خلايا الإيبيثيليوم بالجهاز التنفسي يتبعها تزايد للأنوية الوحيدة (Mononuclear proliferation)

• الثانية : أكثر خطورة لحدوث الأمراض نتيجة التعرض المزمن وإستنشاق ثنائي أكسيد المنجنيز لمدة تزيد عن سنتين وتشمل هذه الأعراض الجهاز العصبي المركزي وعدم الإتران مصحوبة بعدم القدرة على المشي وإضرابات في الكلام وسلوكيات إجبارية قد تصل إلى الجرى والمراك والغشاء فإذا ما أستمرت تتكون أعراض (Parkinson like Syndrome) . يؤدي زيادة امتصاص المنجنيز بطريق الفم إلى نقص شديد في الحديد مرجعه إختلاف الحساسية بين الأفراد .

٧-٨- الماغنسيوم (Magnesium) :

يعتبر الماغنسيوم عامل مساعد لكثير من الإنزيمات ويرتبط بالفوسفات في كل هذه التفاعلات ويؤدي النقص في هذا العنصر بالإيمان إلى عديد من الأمراض الكلوية والقلبية أما في الحيوانات فيرجع نقص الماغنسيوم في أجسامها إلى الرعي في الأراضي التي تفتقر إليه فيؤدي لإهتزازات في الأعصاب والعضلات (Neuromuscular irritability) وتكلس وأضرار قليلة وكلوية يمكن تفاديها نتيجة لإصابة نهايات العضلات أسلما كما يحدث في مرض التيتانوس .

ويعتبر المكسرات (Nuts) والحبوب (Cereals) والغذاء البحري واللحوم مصدر هاما وغنيا في الماغنسيوم . وتحتوى مياه المدن على حوالى ٦,٥ جزء في المليون في المتوسط من الماغنسيوم وتختلف بإختلاف نوعية المياه سواء أكانت مياه عسرة أو عذبة .

وتستخدم سترات أو أكسيد أو كبريتات أو هيدروكسيد الماغنسيوم بالإضافة إلى كربونات الماغنسيوم كمواد مضادة للحموضة في حين أن هيدروكسيد الماغنسيوم :لين الماغنيسيوم (Milk of Magnesia) يستخدم أيضا لمعادلة (Antidote) التسمم هذا بالإضافة إلى أن كبريتات الماغنسيوم تستعمل ظاهريا ضد الإلتهابات وقد تستخدم أيضا كمهدئ عصبى علما بأن أكثر الاستخدامات شيوعا في نوبات (Seizures) التشنج (Eclampsia) المصاحبة لفترة الحمل (Pregnancy) .

كينيتيكية السمية (Toxicokinetics) :

تمتص أملاح الماغنسيوم بدرجة قليلة جدا بالأعماء خاصة الأعماء الدقيقة وجزء بسيط خلال القولون . ويتنافس الكالسيوم مع الماغنسيوم على مواقع الامتصاص فإمتصاص الكالسيوم يثبط إمتصاص الماغنسيوم ويفرز من الجهاز الهضمي بواسطة عصارات الحوصلة المرارية البنكرياس والأعماء وعند حقن ماغنسيوم مشع عن طريق الوريد فإن سرعان ما يظهر في القناة الهضمية ودائما ما تكون مستويات الماغنسيوم في سبزم الدم ثابتة ويعتبر البول طريق الإخراج الأساسي للماغنسيوم تحت الظروف الطبيعية فإذا تواجد في البراز فهذا معناه أنه لم يمتص فهذا العنصر يرشح بواسطة الكبيبات ويعاد إمتصاصه بواسطة الأنابيب البولية .

أما في بلازما الدم فيوجد حوالي ٦٥% من الماغنسيوم في صورة أيونية وهي ما تظهر في راثع الكبيبات بينما باقى الكمية تكون مرتبطة بالبروتين هذا يظهر الماغنسيوم أيضا في العرق واللين.

ونشاط الغدد الصماء وخاصة هرمونات الأدرينالين (Adrenocortical) والألدوستيرون (Aldosterone) وهرمون الباراثيرويد (Parathyroid) لهم تأثير شديد على مستويات الماغنسيوم وترجع للتداخل بين الكالسيوم والماغنسيوم . وتوزيع الماغنسيوم عامة يكون ما بين الخلايا بالعظام والعصلات مع تواجد قليل في كل خلايا الجسم ويتضائل وجوده في زيادة تواجد الكالسيوم .

السمية (Toxicity) :

يسبب أكسيد الماغنسيوم المتولد حديثا حمى أبخرة المعدن (Metal fume fever) مثل أكسيد الزنك وذلك عند إستنشاقه ووجود ذرات ماغنيسيوم في

أنسجة تحت الجلد تسبب تقرحات يصعب إلتئامها وعند إعطاء الماغنسيوم للحیوان سواء أكان تحت الجلد أو فی العضلات يؤدي إلى حدوث غرغرينة نتيجة لتفاعله مع سوائل الجسم وتوليد الإيدروجين وهيدوكسيد الماغنسيوم . ونتيجة لتعرض المهينين بطريق الاستنشاق يؤدي إلى إلتهاب أغشية العين (Conjunctivitis) والأغشية الأنفية (Nasal Catarrh) والكحة وبصاق غير ملون . ونادرا ما تحدث السمية عند التعرض لأملاح الماغنسيوم عن طريق الفم ولكن قد يحدث من ذلك فشل كلوی فإختفاض حاد فی ضغط الدم وشلل تنفسي نتيجة لهبوط فی عمل الجهاز العصبي المركزي .

٨-٨-٨- الموليبدنيم (Molybdenum) :

يعتبر من المعادن الضرورية التي تعمل كموامل مساعدة لإنزيمي:

▪ زانثين أكسيداز (Xanthine Oxidase)

▪ ألدهيد أكسيداز (Aldehyde Oxidase)

فجوده هام فی النباتات حيث أنه يعمل على تثبيت النيتروجين الجوى بواسطة البكتريا فی بداية تكوين البروتينات ونظر لهذه الوظائف فهو يوجد فی كثير من الأغذية فتعمل الكائنات النباتية والحيوانية الدقيقة فى البقاع المائية على تركيز الموليبدنيم بما يعادل ٢٥ مرة قدر وجوده فى الماء كذلك تحتوى حيوانات كالأصناف على كمية مرتفعة من هذا العنصر يضاف كميات قليلة جدا منه إلى المخصبات لبحث النبات على النمو ويتناول الإنسان من هذا العنصر يوميا ما يقرب ٣٥٠ ميكروجرام بينما يصل تركيزه فى الهواء الجوى فى المدن إلى أدنى تركيز له فى حين يوجد بالمجارى المائية بما يعادل الثلث ويصل تركيزه فى بعض الأماكن إلى ميكروجرام لكل لتر ماء .

هذا والتعرض للزائد لعنصر الموليبدنيم يؤدي إلى حدوث السمية فى كل من الحيوان والإنسان ويعتبر الموليبد ينات (MoS₂) هو أهم المنابع المعدنية . ويستخدم هذا المعدن فى صناعة سبائك الصلب المستخدمة فى المقاومة لدرجات الحرارة العالية والتي تستخدم فى التربينات التى تدار بالغاز وفى ماكينات الطائرات الصاروخية هذا بالإضافة إلى إنتاج وتخليق العوامل المساعدة والتشحيم والصبغات .

كينيتيكية السمية (Toxicokinetics):

بالرغم من تواجد الموليبدنيم في عدة أشكال ذات تكافؤات مختلفة إلا أن اختلافات التأثير البيولوجي نتيجتها غير واضحة فالمركبات سداسية التكافؤ والقابلة للذوبان تمتص بواسطة الجهاز الهضمي حتى تصل إلى الكبد وهي تعتبر مكون لإنزيم الزانثين الذي يلعب دورا في التمثيل الغذائي للبيورين وقد ثبت أنه مكون أيضا في إنزيمات ألدوهيد أكسيديز (Aldehyde Oxidase) و السلفيت أكسيديز (Sulfite Oxidase) .

ويؤدي تعرض حيوانات التجارب لجرعات زائدة إلى زيادة مستويات إنزيم زانثين أكسيديز (Xanthine Oxidase) بالأنسجة .

ويتواجد هذا العنصر في الإنسان أساسا في الكبد والكلى والدهون بالإضافة إلى الدم ففي الكبد يرتبط أكثر من ٥٠% من كميته مع عوامل مساعدة بروتينية في الغشاء الخارجى للميتوكوندريا ويستطيع الانتقال إلى الجزء البروتيني من الإنزيم : أبوينزيم (Apoenzyme) محولا إياه إلى جزيئ إنزيمي نشط . ومستوى تركيزه في الأطفال حديثي الولادة منخفض ويزداد مع تقدم العمر حتى سن العشرين ثم يبدأ في الإنخفاض بعد ذلك .

ويبرز أكثر من ٥٠% من مستواه عن طريق البول ويكون هذا الإفراز سريعا وفي صورة موليبدات (Molybdate) أما عندما يزداد مستوى تركيزه داخل جسم الإنسان فقد يسلك جزء منه الخروج عن طريق الحوصلة المرارية وعادة يكون في هيئة سداسي التكافؤ .

ويتعرض خنازير غنيا بالإستشاق له أدى لزيادة تركيزه بالمظام بينما حقن الموليبدنيم المشع أدى لزيادة في مستواه في الكبد والكلى بالإضافة إلى ظهوره بصورة مرتفعة جدا في الغدد الصماء (Endocrine glands)

السمية (Toxicity):

عندما تحتوي مراعى البقر والغنم على ٢٠-١٠٠ جزء في المليون منه فإنها تسبب مرضا بها يعرف باسم (Teart) ويتميز بحدوث أنيميا و معدل نمو فقير مع وجود إسهال ويمكن التخلص من المرض باعطاء الأبقار أو الغنم النحاس أو الكبريتات في غذائها مع إعطاء الحيوانات عن تلك المراعى

أما التعرض لمدة طويلة فيؤدى إلى حدوث تشوهات فى مفصل الحيوانات وقد أثبتت الدراسات العديدة وجود الاختلافات فى سمية أملاحه فمثلا تستطيع القفزان الكبيرة تحمل ٥٠٠ ملليجرام / كجم / يوم من كبريتيد الموليبدنيم بينما المركبات سداسية التكافؤ أعطت سمية أعلى . وعند تعرض القفزان الكبيرة لثلاث أكسيد الموليبدنيم بجرعة ١٠٠ ملليجرام / كجم / يوم عن طريق الإستنشاق أدى ذلك إلى حدوث تهيجات فى العين والأغشية المخاطية إنتهت بالموت . وتعرض الحيوانات المتكرر لجرعات عالية أدى إلى تآكل وتهتك الكبد والكلى . كما تؤدى الزيادة منه إلى تشوه عصبى وإزالة الغشاء الموليني المغلف للأعصاب (Demyelination) بالإضافة إلى تماثل التحلل و التآكل للمادة البيضاء (White matter) فى الخراف .

وسمية الموليبدنيم وعلاقته مع المعادن الأخرى وخاصة فى حالة الأبقار والبقم مؤكدا فيعمل النحاس على تراكم الموليبدنيم فى كبدها وقد يعمل على تضاد امتصاصه من الغذاء فإذا ما تبديل أسبوعيا إعطاء النحاس مع يأخذه الحيوان من مرعاه من الموليبدنيم أدى ذلك إلى حالة مرضية حيث تعاني الحيوانات من أعراض مرض (Tean) كذلك فإن الكبريتات تحل محل الموليبدنيم فى الجسم وقد يرجع ذلك إلى اختزال الأكسيد فى الكبد مكونا كبريتيد النحاس (Copper sulfide) وهو بنورم ما يؤدى إلى نقص النحاس الفعال . وبالتغذية على غذاء يحتوى على التنجستات (Tungstate) يحل محل الموليبدنيم هذا بالإضافة إلى أن الموليبدنيم يشجع الاحتفاظ بالفلورايد وعلاوة يقلل من تآكل الأسنان .

الباب السادس

إختبار الكفاءة التناسلية

اختبار الكفاءة التناسلية

(Testing Reproductive Capacity)

حيث يتم اختبار الكفاءة (الوظيفة) للتناسلية و الناجمة عن التأثيرات المختلفة للسموم و الملوثات البيئية و الكيماويات الصناعية المختلفة و العقاقير علي كلا جنسي مجموع الكائن الحي (الذكور و الإناث) موضع الدراسة ، شكل رقم (٦-١) كما يلي :

١- اختبار الكفاءة التناسلية الذكورية (Testing Male Reproductive Capacity) :

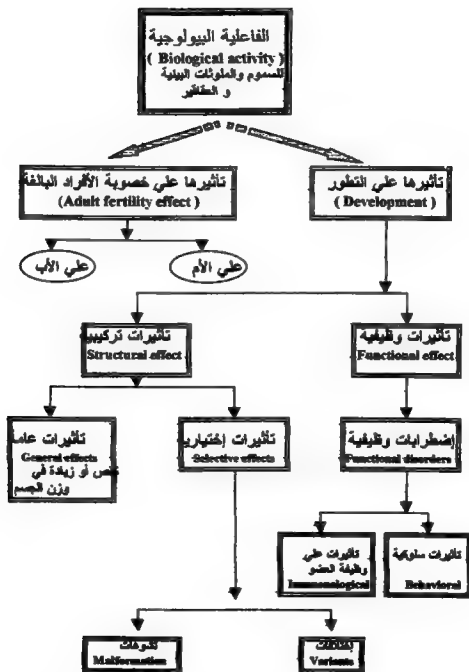
تتم اختبار الكفاءة التناسلية لمجموع الكائنات الحية الذكورية من خلال استخدام مجموعة من الاختبارات أو المقاييس (Parameters) المتنوعة مثل مقاييس الصفات المورفولوجية و البيوكيميائية و الوظيفة المستخدمة في تقدير سمية الكيماويات و السموم و الملوثات البيئية المختلفة على الوظيفة التناسلية لذكور حيوانات التجارب المعملية :

١-١- مسببات المرض الكبيرة (Gross Pathology) :

حيث يمكن الحصول على معلومات عظيمة الفائدة من خلال قياس وزن حجم الخصيتين و غدة البروستاتا و الأوعية المنوية و الغدة الجنسية و البربخ ، فالمظهر الخارجي أهميته الخاصة لتقدير التأثير و التغيرات الكبيرة بالغدة النخامية (Pituitary gland) و الغدة الكظرية (Adrenal gland) كطول القناة الجنسية (Genito canal) فعلى سبيل المثال لطول القناة الجنسية أهميته في تقدير جنس الحيوانات الصغيرة كذلك تحديد مكان الخصيتين و هل نزلت في كيس الصفن أم مازالت معلقة داخلة .

ومن الأهمية بمكان الأخذ في الاعتبار عند إجراء التجارب :

- أولاً على حيوانات متنوعة كالفران و القطط و الكلاب
- وثانياً أنه يجب عند إجرائها على الحيوانات الكبيرة مراعاة وصولها إلي مرحلة البلوغ فالكلاب لا تصل لمرحلة البلوغ إلا بعد ستة في حين القرد تصل لمرحلة البلوغ بعد ٣ سنوات .



شكل رقم (٦-١): المظاهر المحتملة لتأثيرات المسوم والملوثات البيئية

١-٢ - مسببات مرضية نصجية (Histopathology) :

يعد الفحص بالميكروسكوب الضوئي للخصية والبروستاتا والأوعية الناقلة والغدة النخامية أهميتها في القياس فتعطي معلومات لها أهميتها في تأثير الكيمولويات والسموم والملوثات البيئية . وحيثما يستخدم الآن الميكروسكوب الإلكتروني المزود بشاشة (Transmission electron microscopy) خاصة مع خلايا الغدة النخامية فتعدنا بمعلومات إضافية ، كذلك يفيد أيضا ميكروسكوب المسح الإلكتروني : المقطعي (Scanning electron microscopy) في فحص الخلايا الجرثومية وخلايا الخصية وخلايا الغدة النخامية والبروستاتا .

١-٣- المقاييس البيوكيميائية (Biochemical Parameters) :

وتتضمن عدة اختبارات أهمها :

- ❑ اختبارات معدل تنفس الحيوان المنوي من خلال قياس الأكسجين المستهلك أو ثاني أكسيد الكربون الناتج .
- ❑ قياس نشاط إنزيم الكينيز (Kinase) و يعد من الأدلة الهامة على حدوث عملية القسفرة .
- ❑ قياس معدلات تخليق الأحماض النووية ومحتواها و الذي يتأثر كثيرا بالسموم و الملوثات البيئية .
- ❑ دراسة الميتوبلازم ومستقبلات الإندروجين النووية (Nuclear endrogen) بالأنسجة المستهدفة ومدى تأثرها بالكيماويات و السموم و الملوثات البيئية من خلال قياس ثوابتها الخاصة للحكم على مدى تأثرها .
- ❑ قياس النشاط الإنزيمي الدلالية (Marker) و التي تدل على الكشف الطبيعي أو الكشف المتأثر بالكيماويات و السموم و الملوثات البيئية (غير طبيعي) علاوة على إشارتها و مدلولها للعديد من الوظائف الهامة لكثير من الأنسجة و العصبية بالجهاز التناسلي مثل :
- قياس نشاط إنزيم الهيلورونيديز (H : Hyaluronidase)
- قياس نشاط إنزيم لاكتات ديهيدروجين (LDH-x : Lactate Dehydrogenase)

- قياس نشاط إنزيم ألفا-جليسرو فوسفات ديهيدروجينيز
(α -Glycero Phosphate Dehydrogenase : GPDH)
- قياس نشاط إنزيم جلوكوز-٦- فوسفات ديهيدروجينيز
(Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase : G-6-PDH)
- قياس نشاط إنزيم جليسر الدهيد-٣- فوسفات ديهيدروجينيز
(Glyceraldehyde-3- Phosphate dehydrogenase : G-3-PDH)
- قياس نشاط إنزيم أيزوسيتيرات ديهيدروجينيز
(Iso-citrate dehydrogenase : ICDH)

حيث يتم تقدير نشاط هذه الإنزيمات بالحيوانات المتعرضة للكماليات
ثم مقارنة تمثيلها بالغير معرضة (كونترول) ومن نتائج هذه البحوث قسم
علماء السمية هذه الإنزيمات لمجموعتين :

- ♦ مجموعة إنزيمات (أ) :ونمط هذه المجموعة يتغير من المستويات
المنخفضة للمرتقات مع التطور مثل :
إنزيم الهيالورونيديز (Hyalu ronidase : H)
إنزيم لاکتات ديهيدروجين
(Lactate Dehydrogenase LDH-x)
إنزيم ألفا-جليسرو فوسفات ديهيدروجينيز
(α - Glycero Phosphate Dehydrogenase : GPDH)
- ♦ مجموعة إنزيمات (ب) :ونمط هذه المجموعة يتغير من المستويات
العالية (عند بدء عملية تكون الحيوانات
المنوية) للمستويات المنخفضة مثل :
إنزيم جلوكوز-٦- فوسفات ديهيدروجينيز
(Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase : G-6-
PDH)
إنزيم جليسر الدهيد-٣-فوسفات
ديهيدروجينيز
(Glyceraldehyde-3-
Phosphate dehydrogenase : G-3-PDH)
إنزيم أيزوسيتيرات ديهيدروجينيز
(Iso-citrate dehydrogenase : ICDH)

ويتداخل هذان النمطان معا عند الوصول
لمرحلة البلوغ .

كما يمكن تقييم وتوزيع مستوى إنزيمي : جلوكوز-٦ - فوسفات
ديهيدروجينيز (Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase : G-6-PDH) و (SDH)
بالأوعية الناقلة و الأنسجة الخارجية للبربخ فعلى سبيل المثال تحتوى
الأنسجة الخارجية للأوعية الناقلة بالفنران البالغة على مستوى عالى من
إنزيم (SDH) ومستوى منخفض من إنزيم (G-6-PDH) والعكس كان قبل
البلوغ .

وكلتا الحالتين يتأثر فيها نشاط الإنزيم بالكيمويات تبعا لنوعها كما
يلاحظ ظاهرة هامة وهى ارتباط التغيرات الهرمولوجية مع التغير فى
مستوى الإنزيم .

١-٤-٤-٤ وظيفة الخلية المساعدة (Accessory cell function) :

توجد بين الخلايا الجرثومية خلايا تعرف بخلايا سيرتولي (Sertoli)
وهى كبيرة نسبيا وتمتد الحيوان المنوي بالغذاء ويعتقد أنها تلعب دورها فى
ثبات حازم الدم للخصية وتحتوى على مستويات عالية من إنزيم ألفا -
جلوتاميل ببتيديز (α - glutamyl peptidase) و البروتينات الحاملة والمرتبطة
بالأندروجين (ABP) والتي تنقل الأندروجين للخلايا الجرثومية (Premeiotic) .

أما الخلايا من النوع (Leydig cells) والكائنة بالأنسجة الداخلية بين
الأتابيب المنوية فهى غنية بإنزيم : ٣-٢-٢-٣ - كيتوستيرويد ديهيدروجينيز
(3- β -Keto steroid dehydrogenase) و تفرز مادة تستوستيرون (Testosterone)
كما يمكن قياس مستوى التستوستيرون على فترات قصيرة (٢٤ ساعة) فى
البلازما كمقياس لمدى التأثير السام .

وتتضمن عملية تكوين الحيوان المنوي (Spermatogenesis) الحديد من
الهرمونات فأحد أدوار الحويصلة المنية للهرمون (Follicle stimulating

(FSH : hormone - المنبه لخلايا سيرتولي لإنتاج الأندروجين المرتبط بالبروتين (ABP) لنقل الأندروجين للخلايا الجرثومية المتكشفة .

والخصية وظيفة هورمونية منوية (Spermatogenic function) ويعد الأندروجين هرمونات الخصية الأساسية : فهرمون التستوستيرون والمفرز بخلايا (Leydig) الموجود بالأنسجة البينية (Interstitial) بين الأنابيب (Seminiferous tubules) بين خلايا سيرتولي هرمون الإستروجين (Estrogen) من التستوستيرون كما تفرز خلايا كشرة الأدرينال كميات صغيرة من الأندروجين والإستروجين بكل من الجنسين .

والفشل الأولى في حويصلات الخصي (Primary testicular failure) يرجع لتأثير الكيماويات و السموم و الملوثات البيئية مباشرة على العضو بينما الفشل الثانوي يرجع لتفاعلات الخصية و تتداخلها (Interaction of Adeno - hypophyseal tests)

١-٥- تحليل الحيوانات المنوية (Sperm analysis) :

وذلك من حيث عدد الحيوانات المنوية بالرغم من عدم الاعتماد عليه كثيراً كمؤشر لوظيفة الخصيتين كالحند الأدنى لها في الإنسان ٦٠ مليون حيوان منوي / مل ولكن التركيز يعد أكثر أهمية كمؤشر لتخريب سام أكثر أهمية من العدد الكلي - حيث لوحظ إنخفاض في الحيوانات بالرجل الأمريكي على مدى ٢٥ سنة و بلغ معدل النقص ٢٢% .

أما الشكل الخارجي للحيوانات فيعد مؤشر قوى وجيد لإظهار السمية مع أنه يوجد ٤٠% من الخلايا غير طبيعية أساساً .

كما تستخدم حركة الحيوان المنوي كمؤشر لعدد الحيوانات القادرة على الحركة و الانتقال في خط مستقيم كذلك توجد عدة طرق لقياس حيوية الحيوان المنوي كمؤشر للسمية و التي تعتمد على حركته و تركيزه .

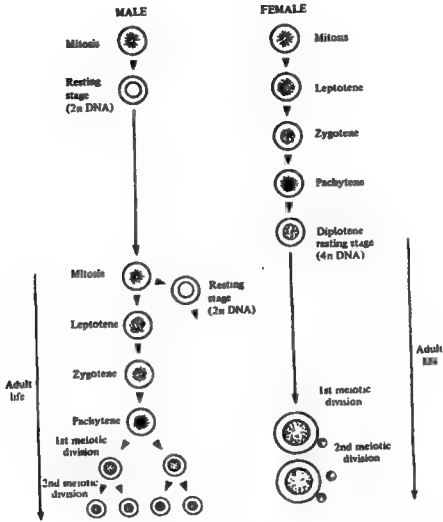
ويلاحظ أن وصول أعدادها إلى ٢٠ مليون حيوان / مل يؤدي لمقم الرجل رغم أن البويضة تلحق بحيوان منوي واحد إلا أن العدد الهائل منها الواصل للرحم يعمل على التغلب على الحنيد من المصاعب الكيماوية و النسيجية و التشريحية للرحم أثناء رحلته بها وحتى البويضة حيث يصل إليها آلاف قليلة من العدد كله .

و رغم أن معدل سرعة الحيوان المنوي ٣ ملليمتر / دقيقة إلا أنه يصل إلى قناة المبيض بعد حوالي ٤٥ دقيقة من وضعهم في الرحم و هنا تلعب الأعضاء التناسلية الأثنوية دورها في إنتقال الحيوان المنوي حيث تعد بلازما الحيوان المنوي هي بيئته الغذائية و المحلول المنظم لحركته .
 أما غدة كوبر (Cowper's gland) فتفرز إفرازات محدودة (Scant) ومنتجات الخصيتين و البربخ و الأوعية الناقلة و تتراكم بالأوعية المصدرة .
 ويأتي حوالي ٣٠ % من حجم المنى من البروستاتا و يكون غني بإنزيم الفوسفاتيز الحامضي و الليسوزيم و حمض الستريك و الأنزيمات الناقلة للأمين و الزنك .
 أما التحليل الكيميائي للمنى فيعتمد على درجة حموضة و لزوجة حيث يحول المنى الكثيف إلى سائل خلال دقائق (٢٠ دقيقة) .

١-٦- فصل الخلية المنوية (Separation of Spermatocyte) :

نظراً لصعوبة إجراء فصل الخلية المنوية فإن ذلك يحد من إجراء الدراسات البيوكيميائية عليها و لذا تستخدم في الأبحاث طرق التصوير بالإشعاع الذاتي والطرق الهستولوجية و الهستوكيميائية و قد يستخدم الطرد المركزي المتدرج أو الترسيب بسرعة الجاذبية الأرضية أو كلاهما .
 وقد رسمه العالم Lam عام ١٩٧٠ بالترسيب بالسرعة لفصل معلق منوى بغرض تقييم السمية و لقد تم تقدير إشتراك الثميين و اليوريدين و الليبوسين بأنواع من الخلايا الفردية و لقد أمكن التعرف المبني لتسعة أنواع من الخلايا المنوية ، شكل رقم (٦-٢) مثل :

دبلوتين (Diplotene) و باكينين (Pachytene) و الزيجوتين (Zygotene) و الخلية المنوية الثاقوية (Sec. Spermatocyte) و طلائع المنى المستديرة (round Spermatide) و طلائع المنى المتطاولة المتأخرة (late elongated spermatid) حيث كان النوع الأول أكثرها و أسرعها في معدل الترسيب و كانت طلائع المنى المستطولة المبكرة و المتأخرة أقل سرعة في الترسيب .



شكل رقم (٦-١) : أشكال الخلايا الذكورية والأنثوية

ولم يلاحظ اختلاف (أخذ) التيمودين المشع بمنحني خلايا أمهات المني مما يشير لاختصاصها في تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) .
 واستخدام المواد المتطفرة (MMS) أظهر دخول التيمودين وانخفاض في تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) لحدوث تخريب به دخول المادة المتطفرة . وتفيد طرق الترسيب بالسرعة في تقدير مدى الكفاءة الخلوية للخلايا المنوية المستطيلة المتأخرة والمبكرة وأمهات المني حيث توجد علاقة تنافس بين طلائع المني و الكاديوم والزنك .

١-٧- الوظيفة التناسلية (Reproductive function) :

تعد طريقة التزاوج المتعاقب أو المتسلسل لحيوانات التجارب (الفئران) اختبار جيد ومفيد للطفرات المميتة ومعركة تأثير المسود المطفرة وكذلك الوظيفة التناسلية للذكر فعقب المعاملة بالمادة الكيماوية المراد إختبارها يتم تسكين كل ذكر مع أنثى لم تخصب من قبل (virgin) لمسبعة أيام لتمكن الأنثى من المرور بدورة الطمث كاملة أثناء فترة التريبة حيث يتم إختبارها و إختبار حالة الرحم دوريا كل ٧ أيام للتأكد من عدم تداخل المادة الكيماوية و تأثيرها مع حالة الحمل وكفاءة التزاوج وبعد ٧ أيام تبدل الأنثى .

وتستمر هذه التريبة سبعون يوما وبعد ٩ يوم من نهائيتها تكون لأنثى حامل في مدة تعادل تقريبا ١٢,٥ يوم حيث يتم ذبح الإناث وفحص المهبل و الأجنة وتسجيل عدد الميت منها و الحي وتقدر النسبة المنوية للخصوبة وتمثيلها بيانيا بمتحنى يعبر عن خصوبة الذكور بعدد الإناث التي تم حملها . و أظهرت هذا التجارب أن الفترة النسبية لخلايا أمهات المنى هي تسعة أيام بينما كانت في خلايا المنى إحدى عشرة يوما و في طلائع المنى ١٤ يوم و بالحيوان المنوي سبعة أيام .

ويحدد التزاوج المتتابع الكفاءة البيولوجية لقاتلها الحيوان المنوي ويعطى أنماط للخصوبة و التي تتناسب عكسيا مع المرحلة الخاصة بتكوين الحيوانات المنوية المصابة نتيجة المعاملة .

فبعد دراسة مادة سيتوتوكسين أرابينوسايد (Cytosine arabinoside) والمؤثرة على أمهات المنى ولويما على خلايا المنى (Spermatocyte) لتأثيرها على معدل تخليق DNA فهي مثبط لإنتاج بلمرة الحمض (DNA) و الذي يوقف تخليقها كذلك مادة (Vincristine) والموقفة للإقسام المتوزي .

١-٨- السلوك التناسلي (Reproductive behavior) :

من الأسئلة التي تحتاج لإجابة باي دراسة تناسلية هو أي الحيوانات المنوية بالفعل لقحت أي تم تزاوجها ؟

وللإجابة على ذلك تتم من خلال فحص الرحم يوميا و كذلك من خلال معرفة عدد مرات التلقيح و التي منها يتم معرفة سلوك التكاثر . كذلك فمن المهم تحديد أي ذكر هو الذي قام بعملية التلقيح وإذا كان هذا الذكر عقيم فإنه تستخدم المقاييس السابقة وإذا لم يتم التزاوج يجب إجراء مزيد البحوث الأخرى على نقصان السلوك والمصبية العضلية (Behavioral neuromuscular deficits) .

٢-٢- اختبار الكفاءة التناسلية للأُنثى (Testing Female Reproductive Capacity) :
 يلاحظ قلة الدراسات التي أجريت على الإناث مقارنة بمثلثها على الذكور إلا أنه يوجد عدد من المقاييس المورفولوجية و البيوكيميائية والوظيفة يمكن من خلالها تقدير التأثيرات السامة للعديد من المركبات الكيماوية و السموم و الملوثات البيئية على الوظيفة التناسلية لإناث الحيوانات المعملية :

٢-١-٢- المسببات المرضية الكبيرة (Gross pathology) :
 حيث يتم فحص الحيوانات من حيث مظهرها العام بالنسبة للأعضاء التناسلية من الخارج ولهذا أهميته عند دراسة التأثيرات الناجمة عن تعرض الحوامل للكيماويات ومن خلال استخدام الأبعاد للأجزاء التناسلية يمكن تحديد جنس الحيوان المولود حيث تكون الأبعاد بالأنثى أقصر عموما من الذكر وبعد ذبح (sacrifice) هذه الحيوانات يتم الفحص الداخلي ومعرفة التكوين التشريحي وعلاقاته المختلفة مثل المبايض المتكيسة (Cystic ovaries) وعوامل أخرى غير طبيعية كبيرة . وبعد وزن العضو خاصة المبيض والغدة الكظرية من الأهمية بمكان في تقييم الكيماويات السامة .

٢-٢-٢- مسببات مرضية نسيجية (Histopathology) :
 حيث فحص كل أجزاء الجهاز التناسلي بالأنثى بالميكروسكوب الضوئي العمادي خاصة المهبل (vagina) وعنق الرحم (Cervix) والرحم (Uterus) و أليابيب فالوب (Fallopian tubes) والمبيض (Ovaries) والغدة الأدرينالية (الكظرية) والغدة النخامية .

ويفيد إستخدام صبغة شيف الحمضية (periodic acid Schiff) بغرض التعرف على الخلايا المفردة للمخاط بالمهبل والرحم . و أيضا يمدنا الميكروسكوب الإلكتروني (T.E.M) بمعلومات إضافية أدق عن المبيض والغدة التخامية في حين يمدنا الميكروسكوب الإلكتروني الماسح (SEM) قد يكثف عن تغيرات عديدة ميكروية بالمهبل وعنق الرحم والرحم .
و أثناء الفحص يتم تسجيل عدد البويضات والحوصلات بمراحلها المختلفة ومقارنتها بالكونترول لمعرفة مدى تأثير المادة السامة و كذلك أيضا يفيد القياس الطولي لهذه الأجزاء ومن خلال ذلك يتم :

- حساب متوسط عدد الحوصصات بالقطاع (عدد كمي)
- حساب نسبة الحوصصات الردهية المركزية (atritic)
- نسبة الحوصصات الأولية والثانوية و حوصصات جراف .

٢-٣-٢- المقاييس البيوكيميائية (Biochemical parameters) :

حيث تجرى دراسة لمستقبلات الهرمونات الستيرويدية والتواءة في الأنسجة المستهدفة وهي دراسات تطورت سريعا مثل مستقبلات هرمون الإستراديول (Estradiol) والبروجيسترون (Progesterone) حيث يتنافس معها الكيماويات و السموم و الملوثات البيئية وقد تغير من شكلها وتركيبها .
فالحقن اليومي بهرمون الاستراديول أدى إلى زيادة وزن الرحم وبناء مستقبلات هرمون البروجيسترون (تأثير عكس حيث وضعف نظوية تشير بأن هرمون البروجيسترون يضاد فعل الإستروجين (Esterogen) بخفض مستويات مستقبل الإستروجين بينما يعتقد بعض العلماء بأن عمل البروجيسترون بعد تكوين مستقبل الإستروجين يتم انتقاله ليضاد فعل الإستروجين .

ويعد تكوين المستقبلات الإسترويدية عملية هامة لفهم نظريتي السمية التتاسلية فقد يلعب مستقبل الإستروجين دورا في السمية الأولية لكثير من العوامل البيئية فمثلا نواتج تمثيل مركب السدنت و مركب (BMBA) و البيفينولات عديدة الكلور (PCB,s) وكيماويات أروماتية أخرى مماثلة ترتبط بمستقبل الإستروجين الستيرويدي ولهذا فالتفاعلات المتداخلة بين المركبات الحيوية للغير هورمونية والمستقبلات الخلوية للهرمونات تؤدي

لاستجابة غير متوقعة هورمونية (agonist) أو يعمل على كبت الاتزان الهورموني الطبيعي (Antagonist) و بكلتا الحالتين تظهر مظاهر غير طبيعية .

وقد يتحور المحتوى البروتيني من المستقبلات الهورمونية بتعرضها للكيمويات السامة و المسموم و الملوثات البيئية و قد تغير من استجابة الأنسجة المتأثرة بالحث الهورموني المتتابع .

ولقد أصبح التقدير الكمي لمستقبلات الإستروجين الميثيلازمي في سرطان الثدي (breast cancer) مؤشر هام جدا لتشخيصه والتخليق الحيوي للإسترويديول و تمثله إلى استرويل (Estroil) بالمبيض دليل هام على المنافسة التناسلية (حيث يتم هدم هذه الإسترويدات بالكبد) كذلك تتضمن عملية التمثيل إقترانه بحمض الجليكورونيك (Glucuronic) وهذه المسارات تتأثر بالعديد من الكيمويات السامة الخارجية بالبيئة .

٢-٤ وظائف الخلايا المساعدة (Accessory cell function) :

للحويصلة وخليتها الجرثومية منشأ ثنائي (Dual origin) من خلايا المسترومة (theca: stroma) الناشئة من الأنسجة الضامة الجنينية (Fetal connective tissue) بواسطة المبيض ومن الخلايا المحيية من خلايا القشرة وعلى أساس منشأها الجنيني فكل من المسترومة والخلايا المحيية تكون مقارنة بتمثلتها بالذكر حيث تنشط خلايا الأسترومة و الميسرتولي و خلايا (Leydig) بالغدد الصماء بينما خلايا ساريتولي و خلايا (Leydig) بالذكر خاملة بالنسبة للغدد الصماء .

والخلايا المحيية تأتي من المبيض كما يمكن زراعتها كما يمكن تقدير فاعلية مستقبلات الجونادو تروبين (Gonado tropin) بزيادة تخليق هورمون البرجسترون بالاستجابة لهرمون (LH) أما الخلايا الداخلية فيتم تحضيرها من خلال هضمها إنزيميا على خطوات معقدة متعددة و حفظها في مزرعة لتقيم استجابتها الهرمونية .

٢-٥- الحالة الهرمونية (Hormonal status) :

- حيث يوجه اهتمام خاص للبحوث بمرحلة الطمث (Estrus) فيتم :
- تقدير دوراتها من خلال مسح مهبل للحيوانات في المعمل (Vaginal smear)
- كذلك يجب تقدير طول مرحلة الدورة .
- و أيضا تقدير مستويات الهرمون المسؤولة عن حفظ وظيفة المبيض الطبيعية والممكن استخدامها لقياس نشاط الجوناد (Gonado tropic) .
- كذلك تقدير نشاط (FSH) و (LH) باستخدام الراديوم المشع
- كذلك تقدير الإستروجين والبروجستيرون بطرق متنوعة .
- ولمبيض الأنثى وظيفة ثنائية و هي إنتاج وتحرير البويضة و إنتاج هورمونات الجنس الإسترويدية وكلاهما يلعب دوره في تجهيز الرحم للحمل (Pregnancy) والتغيرات في هورمونات الغدة النخامية والمبيض أثناء دورة الطمث فنجد أن نشاط الغدة الصماء للمبيض يتم تحت سيطرة جزء من الغدة النخامية و التي تفرز نوعين من الهورمونات المحثة (Gonadotropins) :
- هورمون محث للحويصلة (FSH) و يبدأ تكوينه من بداية دورة الطمث وهو المحدد لنمو الحويصلة
- وهرمون (LH) ويفرز بوسط الدورة ويعمل على نفس الوقت مع هرمون (FSH) لبداية عملية التبويض (Provok ovulation) كما ينبه عملية تكون الجسم الأصفر (Corpus luteum) .
- وتحت تأثير هورمونات (hypophyseal gonadotropins) فإن نشاط الغدة الصماء للمبيض له مرحلتين :
- الأولى : إفراز الإستروجين
- الثانية : إفراز البروجستيرون حتى قبل تكون الجسم الأصفر .
- ولهورمونات الجنس الإسترويدية دور تنظيمي هام في نمو وتطور والمحافظة على أعضاء الجنس الأنثوي .
- و للحويصلات ثلاثة أدوار هامة هي طبيعة نشأتها و أفراد البويضة الناضجة وإفراز الإستروجين أثناء نمو البويضة ثم تتحول بعد النضج

والانفراد إلى الجسم الأصفر و الذي يفرز كلا من الإستيروجن و البرجسترون .

ويمنع الحمل موت الجسم الأصفر بتأثر هورمون (Lauteotropic) ويتصل كل مبيض بقناة تؤدي للرحم و الانتباضات المتلاحقة تؤدي لتوجيه ودفع البويضة الجديدة لقناة المبيض . ويتكون جدار قناة المبيض من طبقات عضلية على إستقامتها مع الخلايا الهدبية المخاطية الداخلية حيث حركة الأهداب و التموجات بالجدار العضلي أثناء فترة التبويض هي المسؤولة عن توجيه البويضة من قناة المبيض للرحم .

و تفرز الخلايا المخاطية لقناة المبيض سائل يزيد كفاءة إخصاب الحيوان المنوي (Capacitation) حتى يستطيع الحيوان المنوي اختراق سطح البويضة .

أما الرحم فعضو عضلي يقوم بثلاث وظائف رئيسية وهي توفير المكان والظروف الضرورية للحمل فيكون الجسم الأمي للثمينة (Maternal portion of placenta) و الضروري للتغذية وعمليات التبادل بين الأم والجنين وينمو الرحم متناسبا مع النمو السريع للجنين . وللرحم طبقة عضلية قوية تعرف باسم (Myometrium) والمحاطة داخليا بالمخاط ويطلق عليها (Endometrium) وكلا الطبقتين حساستين للإفراز الهرموني للمبيض وتدخل طبقة (Endometrium) في تغيرات دورية مع دورات المبيض . ويحاط المبيض بطبقة سميكة من الخلايا الطلائية والتي تدخل بدورها في تغيرات دورية مع دورات المبيض وتوجد علاقات عكسية بين هرموني المبيض كالأستروجين والبرجسترون والغدة المنتجة لهورمونات (FSH) و هورمون (LH) و هورمون (LTH) والمسؤولة عن تأثيرات الجهاز العصبي المركزي وتنظيم التبويض وتجهيز طبقة الإندوميتريم لتغذية البويضة المخصبة .

٢-١- الوظيفة التكاثرية (Reproductive function) :

بعد قياس الخصوبة طريقة سهلة لتتبع التأثيرات السامة على الجهاز التناسلي للأنثى والمقدرة على الحمل و إحداث الحمل والتطورات اللاحقة بالنمل وطريقة السعة (الكفاءة) الكلية للتأمل تكون ملائمة بصفة خاصة

لدراسة السمية المزمنة وهذا النوع من طرق البحث المتميز بأنه إذا فقدت الحويصلات البويضية (Oocytes) فلا يحل محلها حويصلات أخرى . ويتم بحجز الأنثى مع الذكر البالغ المخصب في قفس بمفردهما ويتم عملية التريبة بإزالة الصغار المولودة أول بأول فتكون الأنثى مقبولة دوماً للذكر . كما يمكن إحداث تطوير لهذه الطريقة لاختبار التأثيرات المميتة المساندة كما يستخدم في دراسة التأثيرات اللاحقة للعقار الهرموني النشط داي إيثيل ستيل بسترول (Diethyl stilbesterol : DES) وكذلك الكيماويات و السموم و الملوثات البيئية.

و بعد معاملة الهرمون مع زيت الذرة تحت الجلد بالفنران وعقب ١٦ يوم من الحمل (Gestation) انخفضت كفاءة التناسل بالإناث الفاشلة (Female off spring) وتم ملاحظة الفنران على مدى ٣٢ أسبوع و تراوحت التأثيرات من الحد الأدنى للخصوبة (Sub - fertility) وتمثل ٩٥% من الكونترول عند أول جرعة تسبب عقم الإناث وعند الجرعتين العاليتين ويجب الإشارة إلى أن الجرعة العالية من هرمون داي إيثيل ستيل بسترول (Diethyl stilbesterol : DES) وهي ١٠٠ ميكروجرام لكل كيلو جرام كانت أكثر عدة مرات من مثيلتها و التي يمتصها الحيوان من الغذاء نتيجة لاستخدام الهرمون ولكن كمحفز للنمو (Growth promotor) .

ويمكن إحداث التبويض بالتحكم بتعاطي الجونادوتروبين (Gonadotropins) ثم فحص كمية و نوعية البويضات (Ova) و كذلك يمكن تقدير عدم حسامية الرحم (Uterus) الهرمونية (وزن الرحم / وزن الجسم) من خلال التحكم في جرعات الاستروجين . وتكون التوقعات السلوكية للتناسل هامة هنا وبعض الاستجابات مثل (Lordosis quotients) يمكن الحصول عليها بسهولة .

٢-٧-١-٢ الاحتياجات التنظيمية (Regulatory requirements) :

٢-٧-١-٢-١ اختبارات تقدير وظيفة التناسل (Tests for assessing reproductive function)

و تستخدم كأساس لتقدير وظيفة التناسل لمعرفة الاحتياجات المنظمة والمختلفة وتستخدم مثل هذه الدراسات بشكل تقليدي في حيوانات التجارب كالفئران (Rat - mice) وذلك لضعفها الجنسي المبكر وفترة حملها القصيرة وكذلك فترات رضاعتها (Lactational) علاوة على سهولة التعامل معها بغرض معرفة التأثيرات والعيوب العنسية التناسلية (Reproductive failures) ولكن لا تعطى معلومات عن جزء خاص بالعملية التناسلية المتتالية . كذلك تجرى دراسات أخرى بشكل روتيني أيضا لمعرفة التأثيرات التشوهية والطفورية الحادثة (Teratogenic & mutagenic)

يستخدم هنا نوعين من الاختبارات :

- إحداهما خاص بالمقلير (Drugs)
 - و الثاني خاص بالإضافات الغذائية (Food additives)
- وتختلف الطريقتان تبعا للطريقة التي يعمل بها المركب للفرد المستهلك حيث يعطى الفار بشكل مقصود ويجرعات تحدث تأثيرات بيولوجية لذا فالتعرض له يمكن التحكم فيه أما الإضافات الغذائية والملوثات البيئية كالمسوم والمبيدات فتدخل بمستويات لا يمكن التحكم فيها وغالبا ما تكون بمستويات منخفضة .

٢-٧-٢-دراسة تعدد الأجيال (Multi generation) :

وتظهر أهمية هذه الدراسة في تقدير التأثير على أداء الجهاز التناسلي خلال فترة الحمل وتستمر ذلك على أفراد الجيل الثاني . وقد يتضمن ذلك دراسة الأورام كجزء من هذه الدراسة وهذا البروتوكول يقدم مميزات لمراحل ما قبل التكاثر لأباء الجيل الأول (F_1) دون الحاجة لوقت إضافي أو التكلفة التي يحتاج إليها للدراسة التقليدية للجنين (Classic 2nd generation study)

وعادة ما تتكون هذه التجارب من ثلاث مجاميع للمعاملة ومجموعة للمقارنة وكل مجموعة تتكون من ٢٠ أنثى بكر تتزاوج مع عشرة ذكور بالغة مع الأخذ في الاعتبار أن أقصى جرعة مستخدمة تكون فسي حدود درجة التحمل .

أما مستويات الجرعتين المنخفضتين فتختار في صورة متوالية هندسية

وتعطى المواد المختبرة عن طريق الفم أو تخلط بالطعام أو ماء الشرب وتتم معاملة جيل الأباء (F₀) في بداية الحمل أو في وقت التزاوج .
يتم الاختيار من الصغار المولودة بالجيل الأول (F₁a) عشرون أنثى وعشرة ذكور عشوائيا لتكون هي الأباء للحمل الأول وتسجل أوزانها وعند وصولها لمرحلة النضج الجنسي (البلوغ) يتم تزاوج كل ذكر مع أنثيتين من نفس المجموعة ويتم تقدير التزاوج الناجح و الذي يستدل عليه بوجود دم في المهبل و إذا لم تظهر الأنثى هذه العلاقة في دورة الطمث التالية يتم إعادتها إلى قفصها الأصلي وفي نهاية دورتين للطمث يتم إعادة تعريض الذكور للإناث المختلفة في نفس المجموعة و لا يجب تزاوج الأنثى بأكثر من ثلاث أثناء دورة التريبة .

ومن خلال ملاحظة عدد مرات تلقيح الذكر للإناث وعدد مرات الطمث اللازمة للتزاوج وعدد نتاج الحوامل وذلك لإتمام عمليات حسب دليل الخصوبة (Index) ويحسب :

$$1- \text{ دليل التزاوج (Mating index) } = \frac{\text{عدد الحيوانات المتزاوجة}}{\text{عدد مرات الطمث اللازمة}} \times 100$$

$$2- \text{ دليل الخصوبة (Fecundity index) } = \frac{\text{عدد الحوامل}}{\text{عدد الحيوانات المتزاوجة}} \times 100$$

$$3- \text{ دليل خصوبة الذكر (Male fertility) } = \frac{\text{عدد الذكور المخصبة للإناث} + \text{عدد الذكور المعرض للإناث خصبت ولم تحمل}}{100}$$

$$4- \text{ دليل خصوبة الإناث (Female fertility) } = \frac{\text{عدد الإناث الحوامل} + \text{عدد الإناث المعرضة للذكور خصبة}}{100}$$

$$5- \text{ حدوث المخاض (Incidence parturition) } = \frac{\text{عدد الحيوانات المتفضة}}{\text{عدد الحوامل}} \times 100$$

و يلاحظ أن جميع حيوانات التجربة (F_{2B} , F_{2R} , F_{1R}) تم اختبارها من حيث خصائصها الغير طبيعية عند الميلاد حيث يتم تسجيل هذه الملاحظات يوميا (عدد الأحياء خاصة عند اليوم ١, ١٢, ٢١) كذلك وزن الأفراد خاصة في اليوم الحادي والعشرون من الرضاعة ومنها يحسب :

دليل الحياة عند الميلاد (Life birth index) =
عدد الأحياء للمولودة حية ÷ العدد الكلي للحيوانات المولودة × ١٠٠

دليل الحياة بعد ٢٤ ساعة من الميلاد (24-hr survival) =
عدد الأحياء باليوم الأول للرضاعة ÷ عدد الحيوانات المولودة حية × ١٠٠

دليل الحياة بعد ٤ يوم من الميلاد (4-days survival) =
عدد الأحياء باليوم الرابع للرضاعة ÷ عدد الحيوانات المولودة حية × ١٠٠

دليل الحياة بعد ١٢ يوم من الميلاد (24-days survival) =
عدد الأحياء المولودة باليوم الثاني عشر ÷ عدد الحيوانات المولودة حية × ١٠٠

دليل الحياة بعد ٢١ من الميلاد (21-days survival) =
عدد الأحياء المولودة بعد ٢١ لرضاعة ÷ عدد الحيوانات المولودة حية × ١٠٠
وبعد القتلام لصغار الجيل الثاني (2 nd litter) أي بعد ٣٣ أسبوع نذبج عشرة ذكور وعشرة إناث من آباء الجيل الأول بكل مجموعة و تسجل الملاحظات للمسيبات المرضية حيث توزن الأعضاء البطنية والغدد الصماء والغدد الجنسية وحساب نسبة كل منها لوزن المخ والجسم كذلك يتم فحص وتثبيت (Fixing) للجهاز العصبي المركزي والمحيطي و (visera) الصدرية والبطنية وفحص أنسجة خمسة ذكور وخمس إناث نسجيا و ميكروسكوبيا /مجموعة و مقارنتها بالكونترول للتركيزات الأعلى فالأكل وهكذا لتسهيل الفحص وهكذا أيضا مع آباء الجيل الأول والثاني ثم جدول النتائج متضمنة وزن الآباء والأعضاء الداخلية ومعدل إستهلاك الغذاء ونسبة الموت بالآباء وفترة الحمل وقياس الدلائل السابقة لتقوم الضرر الناتج من المعاملة حالة وجوده .

الباب السابع

السموم والملوثات البيئية المطفرة
و تكوين الطفرات (التطفر)

تكوين الطفرات :التطفر (Mutagenesis)

تعتبر المعلومات عن علم الوراثة والعوامل الوراثية قديمة منذ الأزل بالرغم من عدم تكوين أي معرفة علمية عنها إلا حديثاً ، فأكشافات العالم مندل Mendel في النصف الثاني من القرن التاسع عشر (١٨٢٢-١٨٨٤) لم تستحوذ على الإنتباه وأعيد اكتشافها مرة أخرى بواسطة كل من العالمان De Vries ، Correns بالإضافة إلي العالم Tseermark كل علي حدة عام ١٩٠٠ . فالعوامل الوراثية التي أكتشفها مندل قد أسماها De Vries "جينات" ، لذا يرجع الفضل إلي De Vries فهو يعتبر أول من اقترح اصطلاح طفوات (Mutations) وذلك في نظريته المسماة بالنظرية الطفرية (Mutation Theory) (1901) وعليه فقد وضع حجر الأساس لعلم المسية الوراثية (Genetic Toxicology) .

ومنذ ذلك الوقت أصبح واضحاً أن ثبات الجينات ليس حقيقة مسلم بها ، بل أن التغيرات الدائمة يمكن أن تحدث في المادة الوراثية، وعليه يطلق علي الجين الجديد (Mutant) بينما العملية أو الخطوات التي سبقت تكوينه يطلق عليها الطفرات (Mutations) .

وتبعاً لنظرية الطفرات السابق ذكرها والتجارب العديدة التي قام بها De Vries علي ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster* تتلخص الإكتشافات وأظهر العالم Thomas Hunt Morgan ومساعدوه أن الجينات تتواجد علي الكروموسومات هذا وقد أصبح العالم Muller أول من عمل علي إحداث الطفرات بواسطة التجارب ، وذلك باستخدام أشعة اكس علي حشرة الدروسوفيلا .

كذلك فإن إكتشاف التركيب الثلاثي الأبعاد وحمض الديزوكسي نيوكليك (DNA-Three-dimensional structure) بواسطة العالمان Crick & Watson 1953 الذي أدخل الوراثة الجزيئية عصرها الذهبي حيث عرف تركيب الحمض النووي ديذوكسي نيوكليك (DNA) وتكراره والكود الوراثي وتكوين البروتين بالإضافة إلي حدوث الطفرات وأصبح واضحاً أن الانتخاب الطبيعي والتطور كلها تتواجد في جزئ الحمض الذي يمكنه تكرار أو تغيير نفسه عن طريق الطفرات (Mutations) .

وقد بات واضحا في نهاية الستينات أن الأفراد المعرضة لكثير من المواد المحدث للطفرات والتي تسبب تغيرات وراثية تنتقل إلى الجيل التالي، هذا بالإضافة إلى أن حوالي ٦٠-٩٠% من المواد الكيميائية المسببة للسرطان : المسرطنة (Carcinogenic) هي أيضا مسببة للطفرات ، وعليه فإن عملية تكوين الطفرات (Mutagenesis) يطلق عليها أحيانا السمية الوراثية (Genetic Toxicology) أصبحت ركنا هاما في أبحاث السموم .

وبالرغم من الطفرات ينظر إليها من الجانب السيئ ، إلا أنه يرجع إليها للفضل في تطور للكائنات الحية والوصول بها إلى ما هي عليه الآن وإلا ظلت هذه الكائنات على حالتها البدائية .

وتحدث الطفرات إما في الخلايا الجسمية (Somatic cells) أو في الخلايا التناسلية (Reproductive cells) فإذا حدثت مثل هذه الطفرات في الخلايا الجسمية أدى ذلك إلى تكوين السرطان في البالغين من الأفراد ، بينما إذا حدث في الأجنة قد يؤدي ذلك إلى إحداث تأثيرات تشويهية (Teratogenic effects ، بمعنى أنها لا تتوارث مع نوالي الأجيال .

أما الطفرات التي تحدث في الخلايا التناسلية فهذه تنتقل إلى الجيل التالي للأفراد الذي حدث معها مثل هذه الطفرات ، وتؤدي إلى الموت أو إلى حدوث أمراض وراثية .

وفي حالة حدوث طفرات متنحية (Recessive mutations) فإنها تنتقل إلى عديد من الأجيال قبل أن تظهر أي تأثير لوجودها .

يوجد العديد من المواد الكيميائية و الملوثات البيئية في البيئة المحيطة بالكائن الحي تعمل على إحداث الطفرات في الخلية التي قد تكون على مستوى الأصول (Bases) ، أو في تركيب جينات الكائن الحي ، أو على مستوى الكروموسومات أو حتى في المجموع الجيني بأكمله ، بمعنى آخر عندما تتغير مكونات الصفات والعوامل الوراثية بغير المتوقع أو التي لا تكون مقصود توجيهها يطلق الاصطلاح طفرة (Mutation) فيجمع هذا الاصطلاح كل التغيرات في الصفات الوراثية سواء أكانت تغيرات كمية (Quantitative) أو تغيرات كيفية (Qualitative) في بعض الجينات أو في تكوين المجموعة الأحادية من الكروموسومات وما عليها من جينات

(Genome) ويعرف هذا الاصطلاح بأنه دراسة الطفرات أو أي من التغيرات الموروثة وذلك في مادة الوراثة الموجودة في الكائن الحي ، فالتغير هذا قد يكون كيميائيا في الجين فتبدل وظيفته ، أو قد يكون التغير في الكروموسوم نفسه ، بمعنى آخر فإن إصطلاح تكوين الطفرات (Mutagenesis) يعني العلم الذي يعمل على إكتشاف الطفرات وإجراء البحوث لمعرفة ميكانيكية حدوث الضرر في مادة حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) ومقدرة الخلية على إصلاح مثل هذا الضرر بالإضافة إلى تحليل التأثيرات البيولوجية على مستوى الخلية أو العضو نتيجة للتغيرات والضرر الذي حدث في مادة الحمض النووي .

وبالرغم من أن الطفرات قد تحدث في أي مكان من تكوين الكائن الحي كما سبق ذكره ، إلا أن ما يسمى إليه البيولوجيون هو ما يحدث في كل من الحيوانات المنوية والبويضات والتي تنقل إلى الأجيال التالية .

وعندما تحدث الطفرة فلا يمكن أن تعود الحالة إلى الوضع الطبيعي هذا بالإضافة لأن معظم الطفرات التي تحدث تؤدي إلى خلل في وظيفة الجين .

كذلك فإن حدوث الطفرات قد يكون تلقائيا أو تحت تأثير عوامل خارجية مثل الحرارة والملوثات الكيميائية (Chemical pollutants) والتي من بينها مبيدات الآفات (Pesticides) ، كذلك الأشعة فوق بنفسجية والإشعاع .

كل هذا أدى إلى ارتفاع نسبة حدوث الطفرات في الكائنات الحية وازدادت نسبة الإصابة بالأمراض السرطانية والوراثية الأخرى مما حدى بالعاملين في مجال السمية بالإتجاه لدراسة المواد المختلفة التي يتعرض لها الكائن الحي والتي تتسبب في تشجيع ظهور مثل هذه الأمراض ، وزاد الاهتمام بإجراء الأبحاث ودراسة هذا الفرع من علم السمية الوراثية .

أما المادة السامة الوراثية (Genetic poison) فإنها تؤثر على تكوين الخلايا الجاميطية (Gametogenic) لتقلل أو تخفض عدد الجاميطات الناتجة، أو تعمل على التغير بشكل ضار للمادة الوراثية في الجاميطات فتسبب حدوث الطفرات التي تسبب موت الزيجوت في مقبل تكوينه ، بالإضافة إلى عمل تغيرات حادة في الشكل الأسلي لطبيعة المظهر الخارجي المعبر عن التركيب الجيني (Phenotype) للكائن الحي .

وعادة نجد أن تأثير السموم الوراثية ينعكس كليا على درجات الخصوبة سواء أكانت على مستوى الخصوبة (Fertility) أو غزارة الإنتاج (Fecundity) فالإصطلاح الأخير غزارة الإنتاج (Fecundity) هو مرادف للتزايد (Prolificacy) حيث أن عدد البيض الملقح الذي تضعه الأنثى هو العامل المحدد، وغالبا يعبر عن هذه الصفة بكمية البيض للناتج لكل مدة زمنية بينما الخصوبة (Fertility) هي المقدرة على إنتاج أحياء صغار، ويمكن التعبير عنها بعدد البيض الذي يفقس أو عدد البنور التي تنبت أو

وقوة التحمل أو صفة المقاومة لمركب سام ما أو لمبيد ما في سلالة ما لا ينتج عن حدوث طفرة في المجموع بل أن المادة الكيميائية التي تعرض لها الأفراد تعمل على إزالة أو موت الأفراد الحساسة .

وعليه مع توالي الأجيال تزداد نسبة الأفراد التي تحمل صفة المقاومة (Resistance) . بمعنى أن الانتخاب يعمل ويؤثر على مستوى الأفراد التي لها طبيعة مظهر خارجي معبر عن التركيب الجيني (Phenotype) لتحديد آباء الأجيال التالية وتكون النتيجة هي الضغط الانتخابي على التكوين الوراثي المكون للمشيرة .

وإذا كانت المادة السامة تؤثر تأثيرا مباشرا على الخلايا الجرثومية (Germinal cells) فهذا لابد من أن نميز بين تأثير المواد التي قد تحدث تسمم خلوي (Cytotoxic) أو وقف النمو الخلوي (Cytostatic) أو قد يكون محدثا للطفرة : مطفر (Mutagenic) .

وكثير من المواد التي تسبب التسمم الخلوي تعمل على قتل الخلايا بإحداث تأثيرات مختلفة وغير متخصصة كنقص الأكسجين (Anoxia) أو تجمع في البروتين أو العمل على زيادة نفاذية أغشية الخلايا.

وعند حدوث الموت الفجائي للخلية بواسطة الصدمة الحرارية أو مواد تثبيت الخلايا (Fixative) فلا يحدث تغيير في تركيب الخلية يمكن رؤيته بالمجهر الضوئي ، بل يحتاج الأمر إلى المجهر الإلكتروني .

أما الموت البطيء للخلية فيكون مصحوبا بتغيرات في مظهر النواة يسمى بتكثف النواة (Pyknosis) حيث تتجمع الخيوط الكروماتينية في هيئة كتلة

متجمدة لا شكل لها ، أو قد يحدث نفاذ للصبغات التي تعمل علي صبغ الميتوبلازم ، و قد كانت عادة لا تنفذ خلال جدار الخلية بل تتركز في فجوات حولها .
ويمكن التعرف علي حدوث التغيير أو النشاط الطفري باستخدام أحد التجارب التالية:

١-الاختبار الوراثي الخلوي (Cytogenetic Test) :

حيث تعامل خلايا الثدييات ، سواء أكانت في الكائن الحي (In-vivo) أو في مزرعة خلوية خارج الجسم (In-vitro) بالمادة المراد اختبارها وعند وقت مناسب في الانقسام المباشر (Mitosis) تعامل الخلايا بواسطة مادة الكولبيتيسمين (Colchicine) حيث تفصل الكروموسومات وبالتالي يمكن الكشف عليها (Karyo typed) والبحث عن أي كسر أو انتقال أو حدوث أي أشكال غير منتظمة بالكروموسومات .

٢-إختبار العائل الوسيط (Host Mediated Test) :

حيث يمكن حقن كائنات حية دقيقة في العائل الثديي، والذي غالبا ما يكون فأر ثم يعطى العائل المادة المراد دراسة تأثيرها ثم بعدها يمكن إستعادة الكائنات الحية الدقيقة من العائل أو من مزرعة الخلايا وتختبر فيها أي تغيرات في نمط نموها ، هذا بالإضافة إلي إمكان تحديد (Karyogram) أو التوزيع النمطي للكروموسومات في الكائنات الدقيقة.

٣-إختبار سيادة الموت (The Dominant Lethal Test) :

وهنا تحقن ذكور الفئران مرة واحدة بالمادة المراد اختبار تأثيرها ثم تترك هذه الذكور لتلقح الإناث الطبيعية أسبوعيا ولمدة ثماني أسابيع ، بعد هذه الفترة تنجب الإناث بعد مرور ثلاثة عشر يوما من الحمل ويجري عد الأجنة الحية والميتة وتلك التي امتصت داخل الرحم .
ويشير عدد الأجنة التي امتصت أو عدد الأجنة الميتة إلي حدوث تفسيرات طفرة.

- وفي مثل هذا الاختبار لا بد لنا أن نصيغ ثلاثة افتراضات :
- أن المادة المختبرة لقطعها الطفري لا بد وأن تكون قد أضرت بالحمض النووي وليس في الحيوانات الميتة أو خلايا المنية (Spermatozoa)
- أنه لم يحدث إنتقال للمادة المختبرة إلى الإثاث الملصقة بأي حال من الأحوال متضمنة ذلك المسائل المنوي.
- جميع الأجنة الميتة لدخل رحم الأم يكون مرجعها إلى التغيير الطفري وليس إلى أي فعل مميت آخر . وهنا يمكن الاعتراض على هذا الافتراض حيث أنه أنكر حدوث الموت لأسباب أخرى مثل سوء تغذية الأم أو مرضها أو انتقال المادة السامة المختبرة خلال المسائل المنوي أو خلال البول أو البراز أو حتى هواء الزفير . كذلك يعاب على هذه الطريقة من الاختبار أنها تجري فقط على ذكور الحيوانات دون إناثها.

إحداث الطفرات (Induction of Mutations) :

تحدث الطفرات تلقائيا ، بل وأيضا يمكن إحداثها بواسطة العوامل الطبيعية والكيمائية . وقد كان نتيجة للعدد والكم المتزايد من المواد الكيمائية التي أضيفت إلى البيئة الأمر الذي أدى إلى إزداد الضغط الطفري والذي ما هو إلا مساهمة في إنتاج جاميطات مطفرة ، سواء أكانت في الأبناء أو أمهات الجيل الواحد. وهذا يجب أن تذكر أنه حتى الآن لم ثبت علاقة بين وجود مرض وراثي في إنسان ما وبين وجود طفرات في جاميطاته نتيجة تعرضه للتأثير الكيمائي أو الطبيعي .

لكن يجب ألا يغفل دور الضغط الطفري ، حيث توجد كيمويات ذات مقدرة على إحداث الطفرات في جاميطات أنواع أخرى من الكائنات الحية، مما قد يشير إلى إمكانية حدوثها في الإنسان .

وتتوقف أهمية الضغط الطفري بدرجة عالية على وقت حدوث العوامل المؤثرة في إحداث الطفرة، والمثل على ذلك هو إزداد حدوث أمراض مرض (Down's Syndroms) في أطفال كبار الأمهات ، بينما نادرا ما تحدث أعراض هذا المرض في أطفال الأمهات تحت سن ٢٥ عاما بينما أطفال الأمهات اللاتي تزيد أعمارهن عن ٤٠ سنة فأكثر فإن نسبة ظهور هذه الأعراض تصل إلى ١% .

وعادة يصعب تحديد كمية الطفرات التي تحدث نتيجة لصغر التغيرات التي غالبا لا تلاحظ . ومع هذا فقد أمكن تقدير معدل حدوث الطفرات في جاميطات الإنسان لكل ١٠٠٠ أنثى وذكر كما يلي :

٢٨ طفرات لصفة الألبينو (Albinism).

٣٢ طفرات لسيولة الدم (Hemophilia).

٤٢ طفرات لصفة قصر القامة : القزم (Dwarfism).

٣٠ طفرات التهاب المخ الدقيقة (Microencephaly).

أنواع الطفرات (Types of Mutations) :

١- الطفرة الجينية (Gene Mutation : Single Point) :

تغيرات صغيرة تحدث في الحمض النووي (DNA) على مستوى الأسس أو الأصول (Bases) والجينات ولا يمكن تمييزها بواسطة المجهر الضوئي وحدوثها قد يكون في توالي الأصول النيتروجينية الناتج عن الاستبدال في زوج الأصول (Base-Pair) أو قد يكون نتيجة لإضافة أو حذف الأصول .

١-١- الاستبدال في زوج الأصول (Base-Pair-Substitutions) :

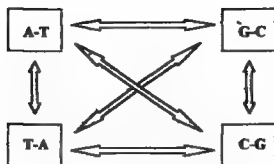
يعني هذا أن واحدا أو أكثر من الأصول الموجودة في الحمض النووي : حمض الديزوكسي نوكلوك (DNA) يتم استبدالهم بأصول أخرى وفي هذا المجال يمكن التعرف على نوعين من هذا الاستبدال :

• الانتقال (Transition) :

ويتم في هذا النوع من الاستبدال بأن :

يحل محل البيورينات : كالأدينين (Adenine : A) و الجوانين (Guanine : G) بيورينات أخرى مختلفة عنهما

أو قد يحل محل البريميدينات (Pyrimidines) كالسيتوزين (Cytosine : C) و الثايمين (Thymine : T) بريميدينات أخرى ، كما و مبين بالرسم :



الانتقال (Transition) \longleftrightarrow
الانعكاس (Transversion) \longleftrightarrow

شكل رقم (٧-١) : كيفية إستبدال الأصول (الانتقال و الانعكاس)

• الانعكاس (Transversion) :

وفي هذا النوع من الطفرة الجينية (Gene Mutation) نجد أنه يتم إستبدال البيورينات بالبيريميديات أو قد يحدث العكس وذلك مثل استبدال الأدينين بالسييتوسين أو إستبدال الجوانين بالسييتوسين . وتشتمل الميكانيكية الجزيئية (Molecular Mechanism) في تغيير الأصول على ما يلي :

١. اندماج مراكبات الأصول (Incorporation of Base Analogs) :

أثناء تكرار الحمض النووي قد تتنافس مراكبات الأصول مع الأصول والأصول الأساسية [الثيمين (Thymine: T) والجوانين (Guanine: G) والأدينين (Adenine: A) والسييتوسين (Cytosine: C) وذلك على هذه المواقع الأصلية وبينما تكون هذه الأصول الأصلية الأدينين و الثيمين و الجوانين و السييتوسين ثابتة في تكوينها الكيميائي نجد أن المراكبات تكون غير مستقرة وخاصة في مواقع تلاصقها مع الشق المكمل لها ، والمثال على ذلك هو مركب ٥-برومو يوراسيل (5-BU : 5-bromouracil) و الذي يرتبط بسهولة مع الحمض النووي بدلا من للثيمين (Thymine) وخاصة عند تكرار الحمض

ومع قلة وجود الثيمين الحر، وبذلك يقوم المركب ٥-برومو يوراسيل (5-BU) بدور هام نمطي في تكوين ما يسمى (Watson-Crick-base-pair). وهكذا يرتبط بالأدينين (A) متكاملا بفعل الثيمين (T) ولا يلبث أن يتغير المركب ٥-برومو يوراسيل من حالة الكيتوتيه (Keto state) إلى الحالة الإينولية (Enol state) وتسمى هذه الحالة (Keto-Enol-Tautomerism) بعدها لا يرتبط بالأدينين بل بالجوانين (G) كما يبين الرسم السابق :

فإذا تلازم هذا الانتقال من حالة الكيتو (Keto) إلى حالة الإينول (Enol) في نفس وقت تكرار الحمض النووي بالضبط فنجد أن الجوانين يرتبط مع قاعدته المكمل له مثل السيتوسين مثلا ، بمعنى آخر الانتقال من حالة (A-T base-pair) إلى حالة (G-C base pair) وذلك في خيوط حمض الديوكسي نيوكليك . وهكذا نجد أن ارتباط مركب ٥-يوراسيل كما ذكرنا تصبح خطوة يطلق عليها ما قبل التطغو (Pre mutagenic mutation) وهي طفرة مثبتة ودائمة (Mutation fixation) ، وذلك بعد حدوث إنتاج أو تكرار الحمض النووي مرتين متتاليتين ، وتصبح إحدى الخليتين الناتجتين : خلية الابنة (Daughter cell) وقد اكتسبت صفة طفرة الموقع أو النقطة (Point mutation) والتي لا يستطيع الحمض النووي إصلاحها بعد ذلك .

أما مادة أخرى ٢-أمينو فيورين (2-aminofurine) فيؤدي ارتباطها مع قواعد أخرى بدلا من الأدينين إلى حدوث الطفرات .

٢-التغيرات الكيميائية في الأصول (Chemical changes in (normal) bases) :
يمكن تغيير أصول الحمض النووي باستخدام مادة هيدروكسيل أمين (Hydroxylamine) أو باستعمال حمض النيتريك مع الأدينين يحدث له نزع مجموع الأمين (Deamination : $-NH_2$) ليحل محلها مجموعة الأيدروكسيل (OH-) ليتكون هيپوزانثين (Hypoxanthine) .

وعند تكرار الحمض النووي فإن المادة المتكونة هيپوزانثين (Hypoxanthine) تملك مميزات مشابهة للجوانين وعليه سوف يرتبط بالسيتوزين الذي يرتبط بدوره بالجوانين عند تكرار الحمض النووي التالي ، بمعنى حدوث انتقال (Transition) هنا أيضا من الأصل الزوجي أدنين- ثايمين (A-T) إلى جوانيدين - سيتوسين (G-C) .

كذلك فإن المعاملة بحمض النيتريك تحول السيتوسين (Cytosine) إلى أصل يوراسيل (Uracil) في الحمض النووي ، ويرتبط اليوراسيل بالأدينين وعليه يعطي مثالا من الانتقال من الأصل الزوجي سيتوسين - جوانين (C-G) إلى القاعدة الزوجية ثيمين - أدنين (T-A) .
أما مادة الهيدروكسيل أمين (Hydroxylamine) فهي تتفاعل فقط مع البريميدينات (Pyrimidines) الخاصة بالحمض النووي فهي تهاجم مجموعة الأمين ($-NH_2$) في السيتوسين (Cytosine) وتتحول إلى مجموعة (=N-OH) وعليه فهذا الأصل المعدل ن ، -هيدروكسي سيستين (N₄-hydroxy cytosine) ترتبط بالأدينين مؤديا إلى انتقال الأصل سيتوسين -جوانين (C-G) إلى الأصل ثيمين - أدنين (T-A) .

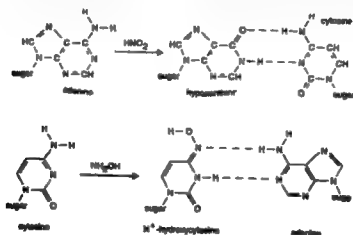
٣- ارتباط المواد الكيميائية بالأصول : ألكلة الأصول (Binding of chemicals to bases (Alkylation of bases))

يمكن لعملية ألكلة الأصول أو القواعد أن تحل محل الأصل للتزاوج (Base pair) فالمواد الكيميائية المؤلكلة تمثل أكبر مجموعات المواد التي تسبب الطفرات ، وتتمثل مثل هذه المواد في غاز الخردل (Mustard gas) وحمض داي-ميثيل سلفونيك (Dimethyl sulfonic acid) وحمض داي إيثيل سلفونيك (Diethyl sulfonic acid) وحمض إيثيل إيثان سلفونيك (Ethyl ethane sulfonic acid : EMS) وحمض ميثيل ميثان سلفونيك (Methyl methane sulfonic acid : MMS) و ن -ميثيل ن-نيترو- ن - نيتروز جوانين (N-methyl-N-nitro-N-nitros Guanidine :NMNNG) هذا بالإضافة إلى الإيبوكسيدات (Epoxides) .

و هذه المواد المؤدية إلى حدوث الطفرات تعمل عادة على ألكلة (N₁) في الجوانين والتي حد ما عند المركز (N₃) في الأدنين ومركز (O₆) في الجوانين يبين عملية الألكلة بمجموعة إيثيل (Ethylation) الجوانين عند المركز ٦ بواسطة : حمض إيثيل إيثان سلفونيك (EMS) ، ونتيجة لذلك فإن الجوانين المؤلكل يرتبط مع الثايمين بدلا من السيتوسين (Cytosine) .
كذلك فإن غاز الخردل يعمل على ألكلة الجوانين وعليه فلا يرتبط كلية مع نظيره الخاص السيتوسين ولكن يرتبط مع الثيمين فعند تكرار الحمض

النووي فإن الثيمين ترتبط مع الأدينين ويحدث الانتقال (Transition) من جوانين-سيتوسين (G-C) إلى أدينين-ثيمين (A-T) .
 هذا بالإضافة إلى إمكان إحداث الطفرات باستخدام كثير من المواد التي ترتبط مع أصول الحمض النووي مكونة ما يعرف باسم (Bulky Adducts) وخير مادة تعمل هذا هي المواد الهيدروكربونية الأروماتية العضوية عديدة الحلقات (Poly cyclic Aromatic Hydrocarbon : PAH) .

٤- تلقائية تغيير : تحول الأصول (Spontaneous base modification) :
 بالرغم من الثبات الكيميائي للأصول في الحمض النووي ، إلا أنه يمكن تحت ظروف فيسيولوجية معينة حدوث تغييرات تلقائية. وبالمقارنة مع المتشابه الكيتو اينولي (Keto-enol-tautomerism) التي تحدث مع المركب ٥- برومو يوراسيل (5-bromouracil : 5-BU) والذي يكون الانتقال فيه من الأصول أدينين - ثيمين (A-T) إلى جوانين-سيتوسين (G-C) ويكون من المحتمل أن تتكون قاعدة حرة (Base-pair) بين الجوانين (G) وإينول الثيمين (Enol-T) أو بين الأدينين (A) وإيمينو السيتوسين (Imino-C) محدثاً بذلك انتقال انعكاسي من الثيمين-أدينين (T-A) إلى السيتوسين-جوانين (C-G) والعكس من السيتوسين-جوانين (C-G) إلى الثيمين-أدينين (T-A) كما يبين الشكل التالي رقم (٧-٢):



شكل رقم (٧-٢) : تلقائية تعديل (تغير أو تحول) الأصول

كذلك بالإضافة إلى عملية إزالة الأمين (Deamination) التي تحدث بواسطة حمض النيتريك قد يحدث إزالة للأمين تلقائية للمركب سيتوسين (C) وذلك في صورة (U) وعليه يتكون (U-A base pair) ويحدث فقد التلقائي لقواعد البيريميدين والبيورين (Purine & Pyrimidine bases) ويكون سببا في حدوث الطفرات وتتكرر خيوط الحمض النووي .

٢-١- إضافة وحذف الأصول (Addition and deletion of bases) :

وهي طريقة أخرى من طرق حدوث الطفرات ، حيث نجد أن الأصول إما أن تحدث أو تضاف بين قاعدتين ، وقد تحدث عملية الحذف تلقائيا للقاعدة عند تكرار الحمض النووي أو قد تحدث بواسطة عملية حدوث الطفرات (Mutagenesis) .

هذا بالإضافة إلى أن عمليتي الحذف أو الإضافة قد تحدث أثناء إصلاح الضرر في الحمض النووي الذي يلحق به ، كل هذا يعمل على تغييرات في المادة الوراثية من نقطة حدوث الطفرة إلى باقي التسلسل ، وتعرف هذه الطفرات باسم (Frame shift mutations) .

وحدوث حذف أو إضافة الأصول ليس هو الغاية الوحيدة بل يتعدى حدوثها إلى توابع خطيرة للجين أكثر من أنها مجرد عملية إحلال للقواعد والأسس فقط (Base-pair-substitution) .

فمثلا لو حدث إحلال لواحد فقط من الشفرات (Codon) فإن تغييرات الحذف أو تغييرات الإضافة تتوالي مع كل الشفرات التي تتبع مكان حدوث الطفرة (Site of mutation) وذلك لأن حذف الأصول يؤدي إلى اشتراك أساس الشفرة التالية مع الشفرة الجديدة المتكونة في الأصول الأساسية مع الشفرة التالية ، مثل هذه الطفرات تؤدي عادة إلى تغير في البروتينات وأحيانا تصل إلى أن تكوين بروتينات غير نشطة ، وتقتصف المركبات التي تحدث بها مثل هذه الطفرة (Frame shift mutation) بغير حجم جزئياتها.

ونتيجة لحدوث هذه الطفرة يصاب الكائن الحي بعرض يطلق عليه فونيل كيتون يوريا (Phenyl keton urea) بسبب الاضطراب الذي يحدث في أيض الحمض الأميني فونيل ألانين (Phenyl alanine) حيث يحدث عدم نشاط أو غياب الأئزيم الذي يحوله في الأفراد الطبيعية إلى التيروسين (Tyrosine)

فبعد غياب هذا الأنزيم تتراكم كمية كبيرة من حمض الفينيل ألانين وحمض الفينيل بيروفيك (Phenyl pyruvic) في أجسام الأطفال ، وهذا يؤدي بدوره إلى اختلال قاس في الجهاز العصبي المركزي .

٢-شذوذ التركيب الكروموسومي (Structural Chromosome Aberrations) :
تكون التغيرات في تركيب الكروموسومات جهرية ويمكن رؤيتها بوضوح تحت المجهر الضوئي ويطلق علي المركبات التي تحدث هذا التغيير الجوهري في تركيب الكروموسومات إصطلاح (Clastogenes) .
وتنشأ هذه الحالة لحدوث كسور بالكروموسومات أو حذف أو تغيير بموضعها ثم إعادة ترتيب مخالف أثناء أداء الخلية لوظائفها الحيوية ومعظم الحالات يكون التدخل مع حمض الديزكسي نيوكليك ضروري لإنتاج تأثير ضار بالكروموسوم (Clastogenic effect=Chromosome damaging).

ويعرف الشذوذ الكروموسومي (Chromosome Aberration) عند حدوث كسور في الكروموسومات فإن الأجزاء المكسورة والتي تحمل المعلومات والصفات الوراثية تلتحم ثانية مع نفس باقي الكروموسوم ولكن تكون في مكان مخالف لما كان عليه أو قد يتحد مع كروموسوم آخر مختلف وفي أحيان كثيرة يفقد هذا الجزء المنكسر بما عليه من معلومات وراثية أو علي العكس قد يكون متواجد بكثرة (Presenting excess) . وعليه فإن كثير من أجزاء الكروموسومات المنكسرة تسبب موت الخلية. وجدير بالذكر فإن حدوث الكسور في الكروموسومات وإعادة التصاقها نظرا للزوجتها تمر دون ملاحظة وتظل الخلية تمارس نشاطها الحيوي حتى يحين وقت حدوث انقسام الخلية التالي والأجزاء المنكسرة قد تحتوي علي الجسم المركزي : السنترومير (

Centromeres) أو قد تكون عديمة فإذا كان الجزء المكسور لامركزي (Acentric) فلا تستطيع الخلية نقله مع الخيوط الوراثية (Tubulin fibers) وعليه فقد بعض الجينات التي تكون ضرورية لحياة الخلية أما إذا التحم جزئين من الأجزاء المكسورة من كروموسومين والمحتوية كل منها علي السنترومير فإنها تكون كروموسومات ثنائية (Biccetric) وهي تؤدي إلي موت الخلية .

وصفة شذوذ الكروموسومات تنقسم بدورها إلي نوعين :

• نوع الصبغيات : الكروماتيد (Chromatid type) :

- وفيهِ نجد أن أحد الكروماتيدين هو الذي يحدث به الكسر فقط
- نوع الكروموسوم (Chromosome type) :
 - فنجد أن الكسور تحدث في كلا الكروماتيدين للكروموسوم الواحد.

٣- الشذوذ العددي الكروموسومي (Numerical Chromosomal Aberrations : Genome Chromosome)

وهي تشوهات (Abnormalities) تحدث في عدد الكروموسومات ويطلق على المواد الكيميائية المحدثّة له (Aneugenes). أما الاصطلاح (Euploidy) فيشير إلى تعدد في المجموعة الكاملة من الكروموسومات الأحادية (n) (Mono ploid or Haploid) بينما يطلق الاصطلاح (Aneuploidy) إذا حدث التغير العددي في بعض الكروموسومات فقط بينما لم يتغير العدد الإجمالي للكروموسومات ويكون نتيجة فقد الكروموسوم الذي حدث به الضرر أثناء انقسام الخلية أو نتيجة للتوزيع غير المتوازن (Nondisfunction) للكروماتيدات في الخليتين الابن (Daughter cells) أثناء انقسام الخلية.

وتحت الظروف العادية فإن زوج الكروموسوم يفصل أثناء عملية الانقسام الاختزالي بحيث تحصل كل خلية ابنة على نصف عدد كروموسومات الخلية الأم. فإذا إتجه فرعي زوج الكروموسوم إلى نفس الخلية فإنها ستحصل على ٢٤ كروموسوم بدلا من ٢٣ كروموسوم العادية وتكون مشبعة: منسل البويضة (Gamete) الناتجة بعد التلقيح قد حصلت على ٤٧ وهو المجموع الكلي للكروموسومات بالرغم من أن الميكانيكية التي تسبب حالة (Aneuploidy) في كل من الإنقسام المباشر وغير المباشر في الخلايا قد تكون مختلفة إلا أنه على الأقل في إحدى الحالتين تحدث نتيجة خطأ في ميكانيكية انقسام الخلية.

والشذوذات المعروفة جيدا والمؤثرة على الخيوط المغزلية للنواة و هذه المركبات مطفرات قوية هي :

- الكوليتيسيسين (Colchicine)
- الفينبلستين (Vinblastine)
- الفينكريستين (Vincristine)
- مركب التاكسول (Taxol)

وتحدث ظاهرة (Aneuploidy) في الإنسان بدرجة عالية نتيجة العوامل البيئية المختلفة ويتردد عدد الأطفال حديثي الولادة التي تحدث بهم هذه الظاهرة بحوالي ٠.٥% بسبب الكروموسومات : ١٣ ، ١٨ ، ٢١ بالإضافة إلى كروموسومات الجنس . وعادة يظهر الأفراد الحاملين لمثل هذه الطفرة (Genome Mutations) نقص أو ضعف في نسبة الذكاء والبنية الجسمانية والسلوك.

٣- تحول الطفرة لتغير البروتين Conversion of mutations to altered protein

حيث يتم استمرار تخليق البروتين علي خطوتين أساسيتين الأولى منها عبارة عن تلمس الشفرات في أحد خيطي حمض الديزوكسي نيوكليك والتي تنسخ علي حمض الريبونوكليك الحامل (mRNA) الأحادي الخيط فيحدث فك شفرات المعلومات المحملة إلي الريبوسومات (Ribosomes) وبالتالي تترجم إلي حمض أميني وفي نفس الوقت ترتبط الأحماض الأمينية ببعضها مكونة البروتين.

فلو فرضنا إنتقال جوانين-سيتوسين (G-C) إلي أدنين-ثيمين (A-T) في الحمض النووي (DNA) و إنتسخ هذا التغيير إلي حمض الريبونوكليك (RNA) نجد أن حمض الريبونوكليك الحامل الأحادي الخيط (mRNA) يحتوي علي شفرة سيتوسين أدنين يوراسيل (C A U) بدلا من الشفرة سيتوسين جوانين يوراسيل (C G U) وعليه ترتبط هذه الشفرة سيتوسين أدنين يوراسيل (CAU) للمحمولة علي حمض الريبونوكليك الحامل الأحادي الخيط (mRNA) بالحمض الريبونوكليك (RNA) المنقول والذي يحمل جوانين ثيمين أدنين (GTA) كمضاد للشفرة . وهذه الشفرة (CAU) هستيدين (Histidine : His) بدلا من أرجنين (Arginine : Arg) وتتكون الطفرة التي تتغير من شكل أو هيئة البروتين (Configuration) ونتيجة لذلك تتغير وتبدل الوظيفة الإنزيمية للبروتين .

٤- إصلاح حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA Repair) :
يمكن اعتبار جميع التغيرات التي تحدث في حمض الديزوكسي نيوكليك أنها طفرات شديدة وقوية وقد يؤدي بعض هذه التغيرات إلي موت الخلية أو

أنها تقف مقدرتها على الانقسام ، وأيضا قد تؤدي إلى حدوث الأورام الضارة بجسم الكائن الحي الذي يحتويها هذا علما بأن ليس كل الأحداث الشاذة والضارة التي تحدث يمكن معرفتها نظرا لاحتواء الحمض النووي ديزوكسي نيوكليك على ميكانيكيات إصلاحية للتغيرات التي تحدث فيه .

وقد يحدث هذا إما عن طريق نظم لا تترك أخطاء أو عن طريق أحداث طفرات ، فالتغيرات التي تحدث في الحمض نتيجة الطفرات والتي تؤدي إلى تغييره في شفرة DNA بواسطة عملية الأكللة يمكن إصلاحه بدون أي أخطاء وذلك عن طريق إعادة بناء الإنزيمات و هنا تسمى (Error-free way) .

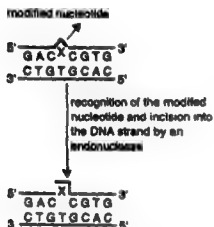
ومن بين ما تتضمنه ميكانيكيات إصلاح ديزوكسي نيوكليك طريقة البتر الإصلاحية الخارجي (Excision Repair Mechanism) والتي تتلخص إما في إقصاء النيكلوتيدات المتغيرة أو إزالة الأصول المتغيرة كالبورينات و البريميدينات (Purines & Pyrimidines) :

١-٥- إزالة النيكلوتيدات المتغيرة (Removal of Modified Nucleotides) :

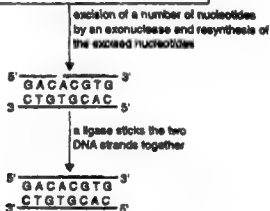
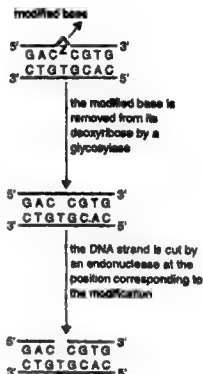
يحدث هذا النوع من إصلاح التغيير في حمض ديزوكسي نيوكليك أساسا في إصلاح العيوب البنيائية كما يحدث في (Thimidine Dimers) والتجمع الشديد (Bulky adducts) . فيتم التعرف أولا على النيكلوتيدات التي يحدث بها التغيير ، بعدها يحدث حز أو قطع بواسطة فعل الإنزيم للدخلي (Endonuclease) وذلك في مكان التغيير أو بعده كما في الشكل رقم (٧-٣) وعليه يتحرر عديد من النيكلوتيدات من روابط (Excision Phosphodiester) بواسطة فعل الإنزيم الخارجي (Endonuclease) .

وتتبع هذه الخطوات مباشرة تصنيع الإصلاح بواسطة إنزيم بوليميريز (Polymerase) الذي يعمل على إدخال النيكلوتيدات الجديدة بينما يعمل إنزيم الليجيز (Ligase) على لحام الشريط (Strand) والنيكلوتيدات الجديدة وهي مكملة للجزء الموجود في الشريط الأخر . وبطبيعة الحال فانه كلما ازدادت المقدرة على إصلاح التغيير في حمض ديزوكسي نيوكليك مع إزدياد الوقت لمثل هذا الإصلاح كلما قل عدد التغييرات المسبقة لحدوث طفرات (Premutagenic modifications) التي لم تثبت بعد وذلك قبل تكرار حمض ديزوكسي نيوكليك التالي .

■ nucleotide excision

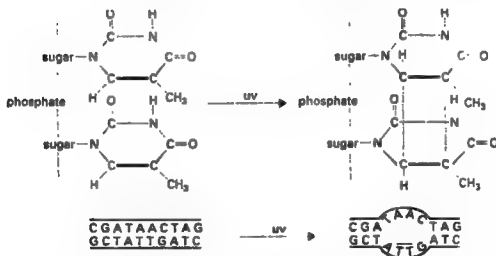


■ base excision



شكل رقم (٧-٢) : ميكانيكية إصلاح حمض الديزوكسي نيوكليك بإزالة
 أ- النيوكليوتيدات المتغيرة
 ب- الأصول

و بالإضافة إلى ميكانيكية إصلاح التغيير المذكورة سابقا نجد أن بعض هذه الميكانيكيات تمول إلى إصلاح التغييرات الكبيرة في حمض ديزوكسي نيوكليك بطريقة ينتج عنها أخطاء ويطلق عليها (Error-prone-repair) فتتكون الطفرة نتيجة تفضيل الخلية لحياتها ومعيشتها عن كونها خلية مطفرة . ويعاني الأفراد مرضي (Xeroderma pigmentosum) من نقص شديد في أنظمة إصلاح حمض ديزوكسي نيوكليك مع ميل شديد لحدوث الأورام نتيجة التعرض لأشعة الشمس البنفسجية ويتكون في حمض ديزوكسي نيوكليك نتيجة لذلك مادة سيكلوبيوتان بيريميدين (Cyclo butane pyrimidine dimer) التي تتكون بين اثنين متجاورتين من البريميدينات (Pyrimidines) وأساسا في الثيمين (Thymine) نفس الشريط وذلك بتكوين رابطة جديدة بين المركزين رقم ٥ ، ٦ في حلقات البريميدينات (Pyrimidines) ، كما يبين الشكل رقم (٧-٣) . أما في الأفراد الأصحاء فإن هذا المزدوج (Dimers) تزال بواسطة ميكانيكية إصلاح النيوكليوتيدات بالبتر (Nucleotide excision repair)



شكل رقم (٧-٣): تركيب الثيمينين المزدوج
والإضطراب في حلزون حمض الديزوكسي نيوكليك
نتيجة لوجود المزدوج

٥-٢- إزالة القواعد التي حدث بها تغيير (Removal of modified bases)
 عند حدوث التغيير في أصول حمض الديزوكسي نيوكليك (Purines & Pyrimidines) يحدث لها فصل من الحمض (Deoxy ribose) بإزيم ن-جليكوسيليز (N-glycosylase) المتخصص تاركا مكان الفصل خاليا (AP site) يلي ذلك قطع شريط حمض الديزوكسي نيوكليك عند المكان الذي حدث به التغيير بواسطة الإنزيم المتخصص (AP-endonuclease: Endonuclease) ويستمر بالتالي إصلاح الخطأ كما بحالة بتر وإقصاء النيوكليوتيد هذا بالإضافة لإمكانية إصلاح التغيير في حمض الديزوكسي نيوكليك بميكانيكية مباشرة فائشاء الإصلاح لا يزال النيوكليوتيد نفسه بل يكون الميثيل جوانين (O₆ methyl guanine) قاعدة مع الثيمين (Thymine) في دورة التكرار التالية فجد أن إنزيم (O⁶ alkylguanine Alkyl transferase) والمتواجد بتركيز عالي بخلايا الحيوانات الثديية يصلح الضرر في حمض الديزوكسي نيوكليك بإزالة مجموعة الألكيل عند الوضع (O⁶) في الجوانين والوضع (O⁶) في الثيمين وأثناء إزالة الألكيل ينقل الألكيل لموقع مستقبل السيتوسين الإيزيمي .
 وتوجد ميكانيكيات لا تعمل على إصلاح التغييرات والأضرار بحمض الديزوكسي نيوكليك المنتسبة عن المطفرات إنما تعمل على ملاحظة تكرار حمض الديزوكسي نيوكليك ونتيجة لذلك نجد أزواج الأصول الخاطئة أثناء التكرار يمكن إزالتها وإحلال الأصول السليمة مكانها وتسمى بميكانيكية أو نظم منع الخطأ (Error-prevention-systems).

٦- هل هناك مستوى حرج للمواد المطفرة (Is there a threshold of mutagens)
 لا يوجد مستوى حرج أو تأثيري لفعل المطفرات نظريا ويمكن الافتراض بأنه عند أقل تركيز يمكن للجزيئ الواحد منها أن يتحد مع حمض الديزوكسي نيوكليك فإذا لم يحدث الإصلاح فيحدث الضرر إلى غير رجعة. أما في الحياة العملية فقد نستطيع تحديد هذا المستوى الحرج فعندما تتشبع عمليات الإصلاح والتفاعلات التي تعمل على عدم سمية المواد هنا يمكن قياس تأثير الحد الحرج التجريبي (Experimental threshold) . ويزداد هذا التأثير طرديا مع الجرعة حتى مستوى معين بعده يتناقص نظرا لتمام تسم الخلية . ويتوقف هذا المستوى الحرج التجريبي على الظروف المحيطة بالتجربة ومن أهم العوامل (Genetic end points) وأبعاد التجربة ومعدل حدوث الطفرات التلقائية.

المسموم الوراثية والمواد المسببة لعدم نشاط الخلايا (Genetic Poisons) :

١-١- المسموم الخاصة بالمغزل (Specific Spindle Poisons) :

حيث أن القاعدة الأساسية هي أن التغيرات الوراثية تنتج بمهاجمة حمض الديزوكسي نيوكليك إلا أنها تصبح أيضا في حالة المواد التي تهاجم المغزل (Spindle) عند انقسام الخلايا (Embryotic) وتكون التغيرات في (Ploidy) نتيجة لجرعات تعمل فقط على تثبيط المغزل مؤقتا وبالتالي فإن التغيرات التعويضية تكون في حجم النواة والخلية والنسيج والعضو نتيجة للزيادة في مجاميع الكروموسومات. ويمكن تعقبه بواسطة المجهر الضوئي وذلك للتحضيرات التي تجهز بواسطة طرق الفحص النسيجية العادية وحتى عند دراسة استجابة الخلية أثناء مرحلة الانقسام الاستوائي (Metaphase) فإن مظهر هذا الانقسام يكون واضحا وخاصة عند دراسة تأثير مادة الكوليتشيسين وهنا يعرف الانقسام الاستوائي بأنه (C-metaphase) .

ففي الخلايا التي تنقسم يتحد الكوليتشيسين مع مادة التيوبوليدين البروتينية الأصل والمكونة للأنيبيب الدقيقة والتي تكون الخيوط المغزلية فعندما تكون الأنيبيب الدقيقة نشطة فإن الكوليتشيسين يعمل بنجاح على منع عملية البلمرة (Polymerization) وتنتهي بتحلل المغزل (Dissolution) .

وترجع السمية في الحيوان جزئيا إلى وجود الأنيبيب الدقيقة في الخلايا العصبية كذلك فعند التركيز المناسب والكافي من مادة الكوليتشيسين لإيقاف عملية الانقسام المباشر نجد أن هذا التركيز لا يثبط عمل كل من حمض الديزوكسي نيوكليك والريبونوكليك ولا حتى تصنيع البروتين .

وحيث أن الكوليتشيسين يتدخل في دورة الخلية أثناء هذا الانقسام في الكائنات فعليه يعتبر غير متخصص في تأثيره فالتغيرات الصغيرة في التركيب الجزيئي يعمل على تغيير في شدة نشاطها (Potency) .

وعند تغيير مجاميع الميثوكسي لمجاميع (Oxo) عند المركزين ١٤ ، ١٥ في حلقة السيترين (C) ينتج مركب أيسو الكوليتشيسين الأقل في تأثيره بمعدل ١٠٠ مرة أما عند إحلال مجموعة أسيتيل أميد في الحلقة (B) بواسطة الميثيل أمين فينتج مركب كولسيميد (Colcemid) الأقل سمية للحيوان .

ويوجد العديد من الألكالويدات النباتية (Botanical Alkaloids) المستخرجة من *Vinca rosea L.* والتي تستطيع أن تؤثر على خلايا الثدييات أثناء عملية الانقسام المباشر إلا أنها أقل تخصصا إذا ما قورنت بالكوليتشيسين

يكون أقصى تأثير لهذه القلويدات هو تثبيط تدخل اليوريدوين مع حمض الريبو نيوكليك بالإضافة إلى تجمع الريبوسومات .

١-٢- مواد غير متخصصة (Non-specific agents) :

يعتبر التأثير المتخصص على الأنتيب الدقيقة هو خير مثال للسمية الاختيارية حيث تحدث تغيرات صغيرة في التركيب الجزيئي وهي تأثيرات هامة بالنسبة للنشاط البيولوجي .

ويختلف تأثيرات المخدرات أثناء انقسام الخلايا حيث نجد أن معامل التوزيع هنا للبيد / ماء ذو علاقة في التأثير المثبط على النشاط الخلوي ويكون التأثير عكسي عند إزالة المؤثر - ويعتبر كحول الإيثيل و اللدائي إيثيل إيثر و الكلوروفورم و البنزين و النفثالين من المركبات العضوية التي تسبب تغيرات في الخلية أثناء عملية الانقسام المباشر ، وذلك عند استخدام تركيزات مرتفعة جدا حتى تصل إلى الحد الحرج لمثل هذا التثبيط ، بالمقارنة بالسموم المتخصصة في تأثيرها على المغزل .

وتحدث المركبات المحبة للدهون (Lipophilic) مشاكل عديدة في سمية رئة وكبد الحيوان ، بالمقارنة بالسموم الخاصة بالمغزل ، هذا بالإضافة إلى التعرض المزمّن للبنزين الذي يحدث ضرر للخلايا التي تكون خلايا الدم .

١-٣- نواتج تمثيل الطفرات :

يوجد من نواتج تمثيل للطفرات ستة مركبات متشابهة التركيب تسمى A. B. C. D. E & F ولها جميعا ثلاثة تأثيرات أساسية :

- تثبيط الانقسام الميتو بلازمي (Cytoplasmic division) دون التدخل في انقسام النواة وتؤدي إلى ازدواجية أو تعدد النواة (Bimucleate Multi nucleate) .
- تثبيط حركة الخلايا .
- بروز النواة .

وبالرغم من اشتراك الستة مركبات في التأثيرات الثلاثة الأساسية المسالفة الذكر ، إلا أنها تختلف في التأثير عند تساوى التركيزات ، وقد يرجع تأثيرها أثناء عملية الانقسام إلى تداخلها مع الخيوط في الخلية ، أو قد يكون نتيجة لارتباطها مع أغشية الخلايا والتي تؤدي إلى تثبيط نقل الجلوكوز وإفراز الهرمونات بالإضافة إلى خاصية الالتهام (Phagocytosis) .

٢- الضرر الكروموسومي (Chromosome Damage) :

توجد الكروموسومات عادة كبناء متماسك أثناء انقسام الخلية وعليه فلن التغيير البنائي أثناء التطور في فترة مرحلتي الانقسام الاستوائي والانفصالي (Metaphase & Anaphase) يمكن ملاحظتها ودراستها في التحضيرات المصبوغة بالمجهر ويشذ عن هذا الوضع بعض الخلايا غير المنقسمة بأنسجة يرقات الحشرات من رتبة ذوات الجناحين (Diptera) والتي يمكن ملاحظة الانقسام المباشر فيها أثناء منتصف تكوينه فبناءً من (Polytene) .

والمحافظة على نشاط المادة الوراثية وتكرارها في الخلية يتأثر بحدوث أي تغيير في البيئة المحيطة حيث أن وجود أي تركيز مميت من مواد سامة ومختلفة التركيب في مزرعة خلايا يعمل على إحداث ضرر بالغ وكسور بالكروموسومات بينما تركيزات منخفضة من عدد قليل من المركبات الذي يستطيع إحداث الضرر بخلايا جسم الكائن الحي مثل المركبات المشابهة لتكوين حمض الديوكسي نيوكليك ومن أكثرها تأثيراً المركبات المؤلكلة فمركبات الخردل الكبريتي والنيتروجيني المؤلكلة تعطى أول دليل مقنع لحدوث (Point mutations) بالإضافة إلى حدوث حذف أو حذف جزء من الميكروموم أو حدوث إنعكاس لموضع جزء منه علاوة على حدوث تغيير في موضع الجزء عن الموضع الأصلي له (Translocation) .

وقد يكون تغيير الموضع على نفس الكروموسوم أو قد يلتصق بكروموسوم غير متشابه مع الكروموسوم الأصلي وعادة يحدث نتيجة هذه التغييرات أو حذف أو ضياع للمادة الوراثية مسببة قلة في مجموعة الكروموسومات الأحادية (Haploid set of chromosomes) التي عادة تكون مميتة. وتحدث الانعكاسات وتغيير الأوضاع في الكروموسومات صعبة شديدة عند الازدواج أثناء الانقسام غير المباشر في مرحلة الإنشطار (Prophase) فيؤدي لخفض في العبور وإن لم يحدث هذا تموت الخلية نتيجة للعبور خلال الانعكاس . أما الاحتمال الآخر إن لم يحدث موت للصغار فهو حدوث التأثير الموضعي حيث يكون التغيير في واحد أو أكثر من الجينات يصحبه التغيير في موضع الجينات المجاورة.

توجد ثلاثة أنواع من المواد المطفرة (Mutagens) :

١ - مواد مدمرة (Destructive) :

وهي مركبات بسيطة مثل فوق أكسيد الهيدروجين وهي التي تحدث (Point mutations) في الفيروسات والميكروبات . وبالرغم من استخدام هذه المواد بكثرة في إزالة ألوان الأنسجة وفي لب الخشب وتحويل الزيوت إلى إيبوكسيدات المستخدمة في صناعة البلاستيك فإن إيبوكسيد الهيدروجين الذي تتعرض له أجسام الكائنات الحية الواقعة من الخارج لا يعتبر مطفرا حيث أنه لا ينفذ إلى الخلايا الجنسية .

وبالرغم من أن حمض النيتروز يعتبر مادة مطفرة لكل من البكتريا والفطريات حيث يعمل على إزالة مجموعة الأمين من الأدينين مكونا بيورين هيبوزنتئين بصفات إزدواجية كما يحدث مع الجوانين .

كذلك فهو يزيل مجموعة الأمين من السيتوزين مكونا بيريميدين يوراسيل وكل التفاعلات تؤدي إلى تغيرات وراثية في شفرة كود النيوكليوتيد أما في الإنسان فإن التأثير المطفر لا يذكر إنما يكمن الخطر في التأثير المسرطن لحمض النيتروز نتيجة تفاعل أملاح النيتريت مع أحماض المعدة .

وبالرغم من استخدام نيتريت الصوديوم في حفظ اللحوم والأسماك والجبن إلا أن المستوي السام الحاد للتترات والنيتريت لكل من الطيور والحيوانات المجترة والأطفال الصغار قد أثبتتها الأبحاث ولا تحدث نفاذية لحمض النيتروز من الجهاز الهضمي إلى الخلايا الجاميطية بالغدد الجنسية (Gonads).

٢ - مواد مضافة (Additives) :

تضيف المواد المولدة عند تفاعلها مجموعة ألكيل إلى نيوكليوتيدات حمض الديزوكسي نيوكليك ويعتبر مركز (N_7) في الجوانين ومركزي (N_2 & N_3) في الأدينين في كل من السيتوزين والثايمين أهم مواقع في التفاعل الكيميائي بالإضافة إلى مواقع أخرى في كل من الأدينين والجوانين .

وفي الحيوانات الحية الواقعة نجد أن مجاميع السلفهيدريل والأحماض المتلينة ومجاميع الأمين غير المتلينة بالإضافة لمكونات أخرى في الأنسجة كلها تتنافس مع مجاميع الألكيل قبل نفاذ المادة المولدة ونقلها إلى الخلايا الجاميطية في الأعضاء أو الغدد الجنسية وحتى داخل الخلايا فنجد أن المواد

شديدة التفاعل تعمل على ألكلة البروتينات والمصادر التي تدخل في بناء الأحماض النووية علاوة على الأحماض النووية نفسها .

هذا ومن الواضح وجود بعض الجزيئات المؤلكة التي تصل إلى خلايا بناء الحمض النووي لكل من الحيوانات المنوية والبويضات. وعندما تضاف المواد المؤلكة إلى غذاء الدجاج والحيوانات الثديية فإن كثير من الجزيئات النشطة تصل إلى مناسل الغدد الجنسية (Gonads) مسببة ضررا بالغا بتكوين الخلايا الجاميطية (Gametogenic cells) . أما إذا حققت مثل هذه المواد سواء عن طريق الغشاء البريتوني أو في الوريد فإن المادة المؤلكة تصل مباشرة إلى هذه الخلايا.

وتعتبر المواد التالية ذات تأثير مطفر قوي بالرغم من أنها تعتبر غير سامة إلى حد ما بالنسبة للأنسجة الجسمية (Somatic tissue) :

- إيثيل ميثان سلفونات (Ethylmethane-sulfonate)
- نيتروز جوانيديدين (Nitrosoguanidine) والذي يتشابه كيميائيا مع النيتروز أمينات والنيترو أميدات والنيترو يوريا والتي تنتج من عملية النترزة (Nitrosation) البيولوجية أو داخل الجسم كما تتواجد كمشتقات (Derivatives) مصنعة كذلك مركبات الإيثيلين إيمينات (Ethyleneimines) ومشتقاتها كذلك الحال مع أكسيد الإيثيلين . أما الكميات الصغيرة من المواد المؤلكة فهي تستخدم أما في علاج مرض السرطان أو في تعقيم الحشرات .

٣- مواد مستعاضة (Substitutive) :

تحتوي مشابهاات النيوكليوتيد على مجموعة من المواد المطفرة تسمى بالمواد المستعاضة (Substitutives) فالمشابه هو مركب يكون تركيبه الجزيئي مشابها جدا لبعض المكونات الطبيعية للدرجة التي يمكنها أن تحل محلها في هذا المكون أو مجموعة المكونات . وقد أمكن تصنيع مكونات مشابهة لكل من البيورينات والبريميدينات وهي مجاميع الهالو والأمين والأزو والثيو واستخدمت في علاج السرطان .

- أما المركبات التي تدخل في حمض الديزوكسي نيوكليك فتشمل مركب ٥-فلورو دي اكسي يوريدين ومركب ٢-أمينو يورين بالإضافة إلى مركب ٦-ميركايتو يورين .

الباب الثامن

**السموم و الملوثات البيئية المشوهه
وتكوين التشوهات (التشوه)**

تكوين التشوهات (Teratogenesis)

أثبتت الدراسات أن معدل حدوث التشوهات في الأطفال حديثي الولادة قد وصل إلى ٢% تقريبا في الولايات المتحدة الأمريكية . وتشمل هذه التشوهات كل ما يحدث عن الطبيعي بدما من تشوه الأصابع إلى ظهور أطفال في هيئة (Monsters) ، هذا بالإضافة إلى أنه لو أخذنا في الحسبان النقص في القوى العقلية أيضا ، فإن النسبة ترتفع إلى ١٠% ، فقد يولد الأطفال مشوهين نتيجة لفعل الكيماويات على الجهاز التناسلي لأحد الوالدين .

فمثلا إذا كان التأثير مباشر على اللزيجوت فيكون هذا التأثير ظاهري ، أو قد يكون التأثير خطأ تكوين في الخلايا أو الأنسجة أو الأعضاء ، وهنا يكون التأثير تشوهي .

أو قد يكون التأثير السام للمواد الكيماوية على الأعضاء التي تنمو والتي تؤدي إلى تأخير في النمو أو قد يؤدي للتأثير السام إلى ضمور في الكائنات بعد الولادة ، بمعنى آخر فإن المواد الكيماوية قد تكون ذات تأثير سام على الكائنات الحيوانية الحية قبل الولادة بالإضافة إلى ما بعدها .

وعليه يظهر الجنين في رحم الأم نفس التأثير الذي يمكن رؤيته في الطفل بعد الولادة وبالأخص الإضطرابات في وظيفة أو تركيب الخلايا ، والأنسجة والأعضاء التي قد يمكن أو لا يمكن إصلاح أنفسها ، ففي حالة التأثير الشامل تكون النتيجة موت الجنين قبل ولادته.

وقد كان التأثير التشوهي الذي أحدثته مادة الثاليدوميد (Thalidomide) في حوالي ١٠.٠٠٠ طفل من شعوب ألمانيا واليابان واجزاء متفرقة من العالم ، والعاهات التي نتجت من جراء تعاطي الأمهات لهذا العقار الأثر الذي أدى إلى إزعاج الرأي العام ، هذا علاوة على أن هذا التأثير أعطى علم التوكسيكولوجي بعدا هاما .

وكانت مادة الثاليدوميد (Thalidomide) تعتبر من المواد الغير سامة حتى سنة ١٩٦٠-١٩٦١ ، فهي مادة مهدئة يتعاطاها معظم الأفراد قبل النوم للتهنئة .

وقد نلت الملاحظات الإكلينيكية حدوث التشوهات بصورة مفاجئة وتزايدت بصورة مذهلة ، فعندما حدثت هذه الحالة في ألمانيا كانت في بادئ الأمر لم تتعد ٠.٣ لكل ١٠٠٠ طفل ، وفجأة ارتفعت حالات التشوه في الأطفال حتى أصبحت تعد بالمئات وأعلنت الحالة الوبائية عندما أثبتت مادة (

Thalidomide) البرينة المظهر أنها وراء هذه الكارثة ، ومن الدراسات المختلفة وجد أن هذه المادة تسبب التشوه في الأطفال عندما تتناولها الأمهات الحوامل في المدة التي تتراوح بين ٣٥-٥٠ يوم من الحمل ، ولم يحدث أي تشوه بين الأطفال عندما تناولته الأمهات قبل أو بعد هذه الفترة .

وكان لهذه الحالة الأثر النفسي السيئ على التوكسيكولوجين ، فبالرغم من أنهم يعرفون جيدا القاعدة النظرية بأنه قد يحدث أي ضرر من استعمال العقاقير ، وأن كانت هذه المادة لم تبد أي مفعول أو إحداثها أعراض تشوه منذ ظهورها في الولايات المتحدة سنة ١٩٥٦ .

ومنذ سنة ١٩٦٢ إتجهت أنظار العالم وقوانينها إلى ضرورة دراسة أي مادة تدخل في تركيب العقاقير ، وذلك من حيث تأثيرها الوراثي ، ولم يقتصر الاهتمام على ذلك فقط ، بل تعداه إلى أنه قد نص القانون الذي سنته هيئة الاغذية والعقاقير (Food and Drug and cosmetic act) لسنة ١٩٣٨ على إيجاد طريقة علمية لاستعمالها في الدراسة لمدة ثلاثة أجيال وسميت (The three generations . two litter test) و هذا الطريق هو عبارة عن إختبار لإنتاج الصغار (Litter-yield test) والتي يمكن تعريفها بأنها : عدد الفئاج (Off spring) لكل ولادة واحدة (Litter) في الحيوانات التي تنجب أكثر من جنين في الحمل الواحد .

لكن كان يصيب هذا الإختبار عدم قدرته على إكتشاف التشوهات التي تحدث في الأعضاء الداخلية ، أو التي تحيد عن الوضع الطبيعي في الهيكل العام ، وعليه أضيفت مادة لتصحيح هذا القانون لسنة ١٩٦٦ لتنتج الأبحاث في ثلاث أنماط (phases) :

- ١- التكاثر (Reproduction) .
- ٢- دراسة حدوث التشوهات (Teratology) .
- ٣- الحمل المتأخر (Late pregnancy) ، والرضاعة ، بالإضافة الى دراسة النمو بعد الولادة .

- وتتضمن الخطوط الأساسية لدراسة علم التشوه فيما يلي :
- تتوقف الحساسية لحدوث التشوه على الآتية الجينية : الطراز العرقي (Genotype) والجين والكيفية التي يتفاعل بها مع الظروف والعوامل البيئية المختلفة .
- تتوقف حساسية الأجنة للمواد المسببة للتشوه على الوقت الذي يتعرض له الجنين ومدى تأثيره الضار عليه .
- تعمل المواد المسببة لحدوث التشوه بطرق خاصة ومميزة فميكانيكية عمل هذه المواد المسببة للتشوه على كل من تطور الخلايا والأنسجة هو مقدرتها على الحث في إنتاج تسلسل غير طبيعي من التطور .
- رد الفعل أو الاستجابة للمواد المسببة للتشوه تتلخص في الموت ، والتشوهات ، وتأخير النمو بالإضافة إلى الإعاقات الوظيفية ، ويزداد حدوث هذه الحالات بازدياد الجرعة وعدد مرات تكرار التعرض لها ، وهذه الزيادة تخرج من لاثثير إلى مستوى مميت شامل .

ويعرف علم التشوهات (Teratology) بأنه العلم الذي يقوم بدراسة التشوه الذي يحدث للأجنة داخل رحم الأم ، نتيجة تعرضها لضغوط سواء أكانت مركبات كيميائية أو طبيعية (physical) أو غذائية أو وراثية .

و تعرف المادة المشوهة : المحدث للتشوه (Teratogen) : بأنها المادة التي تحدث تأثيرا تشوها أي لها القدرة على إحداث التشوه (Teratogenesis) .

ومن أمثلة الضغوط الطبيعية (Physical teratogenesis) : تأثير الإشعاع وخاصة أشعة إكس (X-ray) والحرارة والضغط للجوى .

أما التشوه الذي يحدث نتيجة التأثير الكيميائي (Chemical teratogenesis) فهي تلك المظاهر الشاذة الناتجة من المركبات الكيميائية ومثل تلك الكيماويات الصناعية وتلوث الهواء أو الماء بالسموم والملوثات البيئية أو العقاقير الكيميائية وغيرها .

ولمعرفة ما إذا كانت مادة ما لها تأثير تشوهي أم لا ، يجب أن نعطي الجرعة التي تعطي أقصى درجة تشوه مع أدنى معدل لحدوث تسمم الجنين .

ولقد بدأ علم التشوهات (Teratology) بدراسة التشوهات في الثلاثينات

بواسطة الدراسات والتجارب التي قام بها العالم Hale ، فقد كانت له بصمات بهذا الصدد وفي هذا المجال ، حيث إحداث التشوهات في أجنة الخنازير بتقديم غذاء للأمهات خال من فيتامين أ ، هذا وقد يحدث هذا التشوه أيضا نتيجة جرعة أعلى من المفروض من فيتامين أ في الغذاء .

وقد تقدم هذا العلم بسرعة فائقة نظرا لما أحدثته مادة الثاليدوميد (Thalidomide) في الأطفال في الستينات ، وفي حوالي المبعينات بدأ الاهتمام بالمبيدات التي تسبب حدوث التشوهات ، وذلك نتيجة للدراسات والأبحاث التي قامت بها معامل (Bionetics) و قام بنشرها معهد السرطان القومي ، حيث أشار التقرير إلى أصابع الاتهام لكثير من المبيدات الحشرية والفطرية ، وخاصة تلك المادة (2,4,5-T) Chlorophenoxy التي إستعملها الجيش الأمريكي في فيتنام والتي كانت تحدث تجريد الأشجار من أوراقها .

وقد خطى علم التشوهات (Teratology) خطوات سريعة نحو التقدم نظرا لتعرض مجاميع البشر في العالم بأسره إلى عديد من المواد السامة في بيئته .

وأصبح الآن من الضروري وقبل استعمال أي مادة كيميائية ، أو قبل طرح أي عقار جديد للاستعمال من توفر موافقة هيئة (Food and Drug and Cosmetic Act FDA) .

ومن المعروف أنه في حالة العقاقير يمكن معرفة الكمية بالضبط التي قد يتعرض لها الكائن الحي ، وذلك من الجرعة الموصى بها ، أما في حالة المبيدات و التعرض لها فتتحكم فيها عوامل عدة أهمها الموقع الجغرافي .

وحدث التشوهات (Teratogenicity) تكون نتيجة لضرر أو موت لبعض الخلايا الخاصة أثناء تطور الكائن الحي عند مرحلة يكون فيها أكثر ما يمكن من الحساسية . ولتحديد تأثير التشوه (Teratogenic effect) لابد من معرفة :

- وقت التعرض للمواد السامة و الملوثات أو العقاقير المختلفة
- الطريق الذي تسلكه المادة
- الجرعة (Dose)
- وعدد الجرعات
- نظام التجريع (Dosage)

• وجود عوامل أخرى مؤثرة مثل سوء التغذية ، وكلها عوامل لها دور مهم في حدوث التشوهات .
وعليه يمكن القول بأن التحكم في أي عامل من العوامل السابق ذكرها يمكنها نظريا إنتاج أو إحداث التشوه نتيجة إستخدام أي مادة .
وعليه يمكن تعريف التأثير المشوه أو التشويهي (Teratogenic effect) بأنه تلك المظاهر الشاذة (Abnormalities) التي تحدث في الأجنة الأحياء أثناء عملية تكوين أعضائها (Embryonic organogenesis) .
وظهور التشوهات في الجهاز العصبي المركزي (CNS) هي أكثر حدوثا من غيرها من التشوهات التي يمكن إنتاجها بواسطة المواد المسببة لهذه الظاهرة .

وكما سبق ذكره فإن تقدير ما إذا كانت المادة تحدث تشوها من غيره ، لابد لنا من تقدير الجرعة التي تعطى أعلى معدل تشويهي وفي نفس الوقت تعطى أقل معدل لحدوث التسمم في الجنين ، فمثلا الطريق الذي تسلكه المادة يجب وضعه في الإعتبار ومعرفة كيفية تعرض الكائن الحي في حياته لمثل هذه المواد المؤثرة .

فالمبيدات يتعرض لها القائم بعملية الرش أما عن طريق الجهاز التنفسي أو عن طريق الجلد كذلك لابد من معرفة الوقت الذي يحدث فيه تمييز الأعضاء في الأجنة (Organogenesis) فمثلا في نوع من الحيوانات الهامستر (Hamster) نجد أن تكوين الأعضاء المختلفة تحدث بين اليوم السادس والعاشر من حدوث التلقيح بينما بالفئران (Rats) يحدث هذا التمييز للأعضاء المختلفة من اليوم السادس وحتى الخامس عشر من حدوث التلقيح .
هذا بالإضافة إلى عدد مرات إعطاء الجرعة و نظام التجرع ، فهي لا تقل أهمية في حدوث تشوهات الأعضاء المختلفة في الأجنة ، فبعض العلماء يعطى جرعة واحدة لمجموعة من الحيوانات في اليوم الأول ثم يعطى نفس الجرعة لمجموعة أخرى في اليوم الثاني وهكذا حتى يعرف بالضبط المدة التي يحدث فيها تراكد الأعضاء (Proliferation) ، بينما آخرون يعمدون إلى إعطاء نفس الحيوانات جرعة كل يوم من السادس إلى العاشر أو الخامس عشر مثلا ، وذلك لإحداث مثل هذه التشوهات .

وقد جرى العرف على أن يكون هناك مستوى معين من حجم الجرعة لكل المواد التي تختبر لقابليتها لإحداث التشوهات لكن هناك

إعترض على إختبار ذلك بالنسبة للمبيدات حيث أن الكائن الحي يتعرض لها دائما بجرعات قليلة بعكس ما يحدث في العقاقير .

أما نوع الحيوانات المستخدمة في التجربة لدراسة حدوث التشوه فله أهمية كبيرة حيث توجد اختلافات كبيرة جدا بين الأنواع المختلفة بعضها عن بعض حتى بين السلالات داخل النوع الواحد .

فمثلا يعتبر الكورتيرون سببا للتشوه في القتران (Mouse) ، بينما لا يحدث شيئا في القتران (Rats) ، كذلك فمادة الثاليدوميد (Thalidomide) فهي مادة مسببة للتشوه في الإنسان بينما لا يحدث فيها شيء في معظم سلالات القتران (Rats) .

الفرق بين التغيرات السامة (Toxicologic Changes) والتفسيرات التشوهية

: Teratogenic Changes

١- التغيرات السامة (Toxicologic Changes) :

السمية التي تحدث أثناء تطور الكائن الحي ، مثلها مثل ما يحدث للأفراد البالغين يمكن تعريفها بأنها التأثير الضار (Deleterious) للمواد الكيميائية المختلفة .

وتستطيع هذه السمية أن تؤثر على الكائن الحي الذي في حالة نمو وتطور بعدة طرق أهمها أنها تؤثر على الجهاز التناسلي لأحد الوالدين أو كلاهما كذلك فإن المواد السامة يمكن أن تؤثر على الكائن الحي (الجنين) أثناء فترة الحمل وقبل الولادة (Prenatal) أو أثناءها أو ما بعدها .

وعادة عند تعرض الجنين أثناء نموه وتطوره قبل الولادة إلى المادة السامة فإن تأثيرها عادة يظهر بعد الولادة .

فإذا كانت كمية المادة السامة كافية فبها تؤدي إلى موت الجنين أما إذا كانت كمية المادة المؤثرة قليلة فإن تأثيرها سيقصر على تأخير نمو عضو ما بجسم الجنين وقد يصل هذا التأخير في النمو إلى أضرار في الجنين بأكمله ولا يستطيع هذا للكائن أن يعوض هذا التأخير بعد الولادة ويكون تأخير نمو الكائن الحي مصحوبا أيضا بتأخير النمو العقلي .

أما تأثير المواد السامة على الجنين أثناء الولادة فهذا يرجع إلى المواد المستخدمة أثناء الولادة كالمادة المخثرة والمواد التي تسهل عملية الولادة هذا بالإضافة إلى أن التسمم يحدث أيضا في حياة الأطفل الصغار فمثلا للتأثير

الميت لمادة هكسا كلورو فين (Hexachlorophene) قد نال إهتماما كبيرا مثلها في ذلك مثل مادة جلوتامات أحادي الصوديوم (Monosodium glutamate) وتأثيرها على نمو المخ في الفئران الحديثة الولادة .
كذلك فإن التأثير السام لحمض اليوريك المستخدم في بودرة الأطفال ، معروفه جيدا في مجال السمية .

والتغيرات التي تحدث نتيجة السمية قد تكون تغيرات فسادية : (إنحلالية) (Degenerative changes) ، فقد تشمل النظم الحيوية أو التشريحية أو الفسيولوجية بالإضافة إلى النظم البيوكيميائية والتي تكونت بالفعل حتى وإن لم يكن التكوين هذا قد اكتمل تماما وهكذا نجد أن التفسيرات التفسيرات التفسيرات التفسيرات تحدث في أي وقت أثناء تطور الكائن الحي .

وعند تولد لجنة ميتة أو إعادة امتصاصها (Resorbing) في رحم الأم في حيوانات التجارب ، فهذا معناه كلية موت الجنين أثناء تطوره فإذا تبقى جزء كبير من جسم الجنين الميت مع عدم وجود دليل على حدوث الفساد (Degeneration) أو الانحلال ، دل ذلك على أن الموت حدث فهي وقت متأخر من الحمل وعلى العكس من ذلك عندما يبقى جزء بسيط من جسم الجنين فيمكن الإستنتاج بأن موت الجنين قد حدث في وقت مبكر من الحمل سواء أكان هذا أو ذاك فلا يمكن الإستنتاج بأن سبب الوفاة هو حدوث عملية التشوه (Teratogenesis) .

تقد يكون الموت المبكر نتيجة لحدوث التشوه أو قد يكون نتيجة لحدوث السمية أو قد يكون كلا السببين معا .

أما في حالة حدوث الموت المتأخر فهو عامة نتيجة حدوث السمية أو السمية مصحوبة بإضعاف التأثير لحدوث التشوه والذي يكون قد حدث مبكرا أثناء الحمل .

إن الأساس في حدوث السمية لأي مادة من المواد التي يتعرض لها الكائن الحي وتتأثر به الأجهزة البيولوجية الداخلية هو وصول هذه المادة للغريبة (Xenobiotic) أو أحد نواتج أيضها أو نواتج تحللها أو تحويلها وذلك إلى المكان المناسب من الأجهزة البيولوجية هذه وذلك بكمية وتركيز كاف ولمدة كافية للحدث وإظهار الاستجابة سواء أكانت هذه الاستجابة سمية أو حدوث مظاهر شاذة أو تشوهات .

قلو فرض وأستطعنا التحكم في مثل هذه العوامل فإذالت هناك اختلافات كثيرة بين الكائنات الحية والأفراد لمادة أو مركب كيميائي ما .

وقد يترى بعض هذه الاختلافات إلى عوامل تكون مؤثرة على الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي (الإيض) بالإضافة إلى الإخراج ولكن وهنا لابد من ذكر وجود عوامل أخرى تؤدي إلى وجود الاختلافات في مظاهر الاستجابة لمادة ما وعليه تقسم هذه العوامل المؤثرة على الاستجابة أو السمية إلى :

- ١- عوامل تخص المادة المؤثرة نفسها .
- ٢- عوامل أخرى تتلخص في كيفية التعرض للمادة المؤثرة ، علاوة على
- ٣- عوامل تختص بالكائن الحي نفسه سواء في بيئته الداخلية أو الخارجية على حد سواء .

والجدول التالي رقم (٨-١) يبين ويخلص كل العوامل والظروف التي يتعرض لها الكائن الحي وتكون ذات تأثير فعال في إظهار مدى استجابته لها ومظاهر هذه الاستجابة .

وكثير من التضاد المصحوب بكيفية تفسير النتائج المتحصل عليها في تجارب السمية المقارنة (Comparable Toxicologic) ما هو إلا محصلة الإخفاق في ملاحظة تأثير التغيرات التي تحدث لمثل هذه العوامل ووضعها في الاعتبار عند تحمل مسئولية تقدير "حد الأمان" للمواد أو عند محاولة إكتشاف أسباب السمية في الطب الشرعي (Forensic toxicology) أو كما في حالة السمية الإكلينيكية (Clinical Toxicology) لتشخيص ومعالجة التسمم .

وتركيب المادة المستخدمة وما قد تحتويه من شوائب أو ملوثات تكون في حد ذاتها ذات سمية سواء أكانت أقل أو أكثر من المادة الأصلية نفسها أو قد تغير هذه الشوائب والملوثات من مدى رد فعل أو استجابة الأجهزة البيولوجية في الكائن الحي كذلك فإن وجود مثل هذه الشوائب والملوثات قد يختلف من عينة إلى أخرى .

جدول رقم (٨-١): العوامل والظروف للمؤثرة التي يتعرض لها الكائن الحي

- ١- عوامل تختص بالمادة نفسها :
 - ١-١- التركيب الكيميائي (درجة الحموضة pH) و إختبار الأيونات).
 - ١-٢- الخواص الطبيعية (حجم الجزيئات Particle size و طريقة عمل المخاليط) .
 - ١-٣- وجود الشوائب والملوثات .
 - ١-٤- ثبات المادة ، وخواص وظروف التخزين .
 - ١-٥- ذوبان المادة السامة في السوائل البيولوجية بحجم الكائن الحي .
 - ١-٦- المادة الحاملة .
 - ١-٧- وجود المواد السائلة مثل مواد الاستحلاب ، والتنشيط والتلون والتظيف الخ
- ٢- عوامل تتلخص في كيفية التعرض للمادة السامة أو المؤثرة :
 - ٢-١- الجرعة وتركيزها والحجم المعطى منها .
 - ٢-٢- الطريق الذي تسلكه المادة والسرعة والمكان الذي تغطي عنده المادة .
 - ٢-٣- المدة وعدد مرات التعرض .
 - ٢-٤- وقت التعرض للمادة (الوقت من اليوم - أو الفصل من السنة)
- ٣- تختص بالكائن الحي نفسه :
 - ٣-١- النوع والسلاطة (الوضع التكاثري)
 - ٣-٢- المناعة .
 - ٣-٣- التقنية .
 - ٣-٤- الهرمونات (الحمل) .
 - ٣-٥- السن - الجنس - وزن الجسم - البلوغ .
 - ٣-٦- الأمراض .
- ٤- العوامل البيئية وعلاقتها بالكائن الحي :
 - ٤-١- الحرارة والرطوبة .
 - ٤-٢- الضغط الجوي - ارتفاعه أو انخفاضه .
 - ٤-٣- مكونات الغلاف الجوي .
 - ٤-٤- الضوء و الإشعاعات .
 - ٤-٥- التسكين (Housing) و التكليس (Caging) .
 - ٤-٦- الضوضاء والعوامل الجغرافية المؤثرة .
 - ٤-٧- العوامل الاجتماعية .
 - ٤-٨- العوامل الكمومية .

وبالتالي لا يمكن الحصول على نفس النتائج عند تكرار التجربة ، هذا بالإضافة إلى أن استعمال المواد النقية تماماً في تجارب تقدير الاستجابة والتأثير لا يعطى النتائج الحقيقية والصادقة حيث إستحالة إنتاج المواد الكيميائية وغيرها على نطاق واسع يمثل هذا النقص التام وعليه عند تقدير مدى إستجابة كائن حي لمادة معينة لابد من إجراء التجارب في المحيط الواقعي والحقيقي تماماً . هذا علاوة على المستحضرات التي تظهر بها المواد المختلفة لها تأثير إيجابي أو سلبي قد يغير من إستجابة الكائن لها مباشرة أو قد تعمل على تغير طبيعة المادة أو قد تؤثر على درجة ذوبانها وبالتالي على درجة امتصاصها بواسطة الأجهزة البيولوجية داخل جسم الكائن الحي تحت التجربة.

أما التأثير الغير مباشر فيتلخص في تغيير وتبديل درجة حساسية هذه الأجهزة البيولوجية لمثل تلك المواد السامة .

عادة يكون الوسط الذي تجهز به المستحضرات المختلفة هو السائل سواء أكان هذا الوسط لذويان المادة السامة أو لعمل معلق منها . وتبذل المحاولات للحصول على هذه الوسائط أو المواد الحاملة (Carriers) بحيث لا يكون لها تأثير سمي أو أي نشاط فارماكولوجي أو أنها تعمل على تغيير المادة الفعالة الأصلية . وطبيعة الحال فإن أهم هذه الوسائط هو الماء أو المحاليل الفسيولوجية كالجليكولات (Glycols) والبولي إيثيلين (Polyethylene) والزيوت النباتية أو مادة (Dimethyl sulfoxide) بالإضافة إلى المذيبات العضوية المختلفة .

فإذا كانت المواد المراد اختبار سميتها وفعاليتها لا تذوب في تلك الوسائط المذكورة سابقاً ، فيمكن عمل معلق فيها باستخدام الراتنجيات مثل (Tragacanth , Acasia) ... الخ أو قد تعلق في الغرويدات المصنعة مثل كاربوكسي ميثيل سيلولوز (Carboxymethyl Cellulose) أو الميثيل سيلولوز (Methyl Cellulose) .

وحيث أن المادة السامة يختلف تأثيرها وتختلف استجابة الكائن الحي لها باختلاف المادة الحاملة لها وما إذا كانت في صورة معلق (Suspension) أو في صورة محلول حقيقي وجب دراستها جيداً مثلها في ذلك مثل المادة الأصلية تحت الاختبار .

و في أحيان كثيرة يضاف إلى المستحضرات بعض المواد التي تعمل على زيادة في تأثيرها السمي أو فاعليتها فتسمى هذه المواد بالمحسنات (Adjuvants) فإذا كانت هذه المحسنات تؤثر على نفس المكان البيولوجي (Biological receptor) الذي تؤثر عليه المادة الأصلية أطلق عليها الإضافات (Additives) . أما إذا اختلفت المادة الأصلية الفعالة عن الإضافات المحسنة في تأثيرها على مكان بيولوجي مخالف أطلق على فعل المادة المحسنة الاصطلاح تنشيط (Synergistic) . ومن أهم أمثلة المحسنات مادة (Piperonyl Butoxide) والمستخدمه لتنشيط فعل مبيدات اليربثرينات الحشرية (Pyrethroids) وكذلك استخدام مادة (Mercapto benzothiazole) لتنشيط فعل المبيدات الفطرية من مجموعة دايثيو كاربامات (Dithiocarbamates) .

كذلك فقد يضاف إلى مستحضرات (Formulation) المادة الكيميائية المرغوب في دراسة تأثيرها بعض المواد لجعلها في تحضير أو تجهيز مناسب ومقبول الاستعمال وتسمى هذه المركبات بالمواد الرابطة (Binding Agents) وظيفتها العمل على تأخير امتصاص المادة الفعالة الأصلية و تقلل من سميتها ومن أمثلة هذه المواد الكاؤولين وبعض مستخرجات البترول .

وجدير بالذكر فإن المواد المستخدمة في تجهيز المستحضرات المختلفة والتي تؤثر على امتصاص المادة الفعالة الأصلية وبالتالي على تأثيرها وسميتها هي تلك المواد المستخدمة في تغليف المادة الفعالة وتأخير إنفراجها (Release) . كذلك المادة الفعالة (Active ingredient : AI) التي تغت إلى حجم دقيق جدا يسهل معه امتصاصها .

وكثير من المواد التي يجب دراستها جيدا حالة تجهيز المستحضرات المختلفة ودراسة تأثير سميتها هي المواد التي تضاف للمقايير والأطعمة المتعددة مثل مواد التلوين (Coloring) والمواد التي تعطى طعم معين : نكهة (Flavoring) والمواد المضادة للأكسدة (Antioxidants) وتلك التي تساعد على ثبات المواد (Emulsifiers) والمواد التي تقلل من الجذب السطحي (Surfactant) كلها مواد تؤثر على سمية المواد التي تخلط معها ويجب وضعها في الاعتبار عند دراسة وتقرير السمية .

كذلك يعتبر مدى ثبات المادة للمؤثرة ودرجة حموضتها وشكلها الإيوني وارتباطها بمجاميع أخرى بالأجهزة البيولوجية بحسم الكائن الحي من الأهمية

يمكن ويجب وضعها في الاعتبار والدراسة ضمن العوامل التي تختص بالمادة السامة نفسها .

وللتغلب على جميع الصعوبات التي تنجم من استخدام المخالط والمستهضرات المختلفة ومدى صعوبة التأكد من تأثيرها الفعلي وجب استخدام المواد النقية دون أي إضافات بالرغم من أن مثل هذا النقاء أيضا لن يعطى الصورة الحقيقية لفعل وتأثير المادة تحت الاختبار نظرا لاختلاف ما يستنتج من الأبحاث التي تجرى في المعامل مع ما يحدث من أضرار مرتبطة بالواقع العام الحقيقي عند استخدام المادة .

وتعتبر العوامل ذات العلاقة بكيفية التعرض للمادة السامة من أهم العوامل التي يجب دراستها ووضعها في الاعتبار عند تقييم تقدير مدى تأثير وسمية المادة . فقياس درجة التسمم لها عدة أوجه من أهمها ما له علاقة بجرعة المادة السامة وصفاتها الطبيعية و الكيميائية وصفات وكيفية ووقت حرض الكائن الحي لها تعدد مرات التعرض بالإضافة إلى طرق هذا التعرض ، كلها عوامل تؤثر على مدى سمية هذه المادة .

وعادة يتعرض الكائن الحي تحت التجربة إلى التعرض الحاد ، بمعنى أن يكون التعرض لمدة قصيرة وهي مدة ليست مجردة ولكن جرى العرف والاتفاق على اعتبارها ٢٤ ساعة كذلك يحدث التعرض الحاد عند إعطاء المادة بجرعة واحدة ويكون امتصاصها سريعا تزول التأثيرات أو الاستجابة أو السمية بزوال المؤثر أي أن الاستجابة أو التأثير يكون عكسيا .

وقد يمتد هذا التعرض الحاد لساعات طويلة كما يحدث مع المواد الطائرة مثل الغازات و الأبخرة وإذا أمتد هذا التعرض لمدة كافية فاتته يقترّب من ظروف التعرض المزمن حيث أن هذا التعرض يكون عن طريق الرئة فيكون لمدة أطول مما لو تعرض لها الكائن الحي عن طريق أخرى .

وغالبا ما يتعرض الكائن الحي إلى المواد الكيميائية المختلفة بطرق متعددة مما يؤدي إلى اختلافات في معدل الامتصاص والتوزيع ويكون أسرع طرق وصول المادة إلى المكان البيولوجي الذي سيؤثر عليه هو عن طريق الوريد حيث يتم دخول المادة إلى الدورة الدموية مباشرة .

ويمكن ترتيب سرعة امتصاص المواد القابلة للذوبان ترتيبا تنازليا كما يلي :

الوريد (Intravenous) < الاستنشاق (Inhalation) < الغشاء البريتوني
(Intraperitoneal) < تحت الجلد (Subcutaneous) < العضل (Intramuscular)
الجلد (Intradermal) < الفم (Oral) < للعائلة السطحية (Topical) .

وقد تعطى الجرعة مرة واحدة وبكمية قليلة جدا لا يحدث عنها أي تأثير
أو استجابة ، ولكن عند تكرارها على مدى طويل (تعرض مزمن) تحدث
تأثيرا محسوسا .

كذلك فإن إعطاء الجرعة بطرق متعددة يؤدي إلى اختلاف في معدل
الامتصاص والتوزيع وعليه فقد يتغير التأثير أو الاستجابة فمثلا عند إعطاء
القران جرعة من مادة الكوكايين المخدر الموضعي (Cocaine) عن طريق
الوريد أو الغشاء البريتوني فبها تحدث تشنجات تنتهي بموت الحيوان بينما
إعطاء نفس الجرعة تحت الجلد (Subcutaneous) فبها تحدث نوعا من الهياج
في الحيوان وليس للتشنج أو الموت .

وكقاعدة عامة فانه من المتوقع حدوث تأثير أو استجابة بسيطة من جرعة
من مادة ما إذا قسمت الجرعة الكاملة على فترات فمثلا جرعة مقدارها ٥٠٠
ملليجرام قد تؤدي إلى ظهور تأثير أو استجابة سريعة ، بينما لو أعطيت هذه
الجرعة على يومين متتاليين تكون الأعراض اقل حدة ، في حين لو أعطى
٥٠ مللجم أسبوعيا وعلى مدى ١٠ أسابيع قد لا تظهر الأعراض أو
الاستجابة إطلاقا ويفترض في هذا المثال التخلص من المادة إما عن طريق
التمثيل الغذائي (الإيض) أو الإخراج كذلك يفترض عدم وجود تأثير أو
استجابة وإذا حدث مثل هذا التأثير أو الاستجابة فبها تزول في المدة بين
إعطاء الجرعات فإذا حدث الإقتراض الأول أو حدث الإقتراضين معا فقد لا
تكون هي الصورة الحقيقية لمادة معينة .

فعند التعرض المزمّن نجد أن لزيادة معدل إعطاء المادة عن معدل
إزالتها من جسم الكائن الحي يؤدي إلى تراكمها به حتى يصل هذا التراكم
إلى مستوى ثابت يكون معدل الإزالة مساويا لمعدل الإعطاء أو التعرض في
حين أن انخفاض معدل الإزالة الشديد يؤدي إلى تجمع الجرعة الكاملة في
المدة المحدودة لحدوث السمية المزمنة وكنتيجة لذلك فإن الجرعة بعد الانتهاء
من إعطاء سلسلة الجرعات تتساوى مع الجرعة الكاملة التي تعطى في مرة
واحدة بمعنى أن المادة تتراكم في جسم الحيوان تحت التجربة بتركيزات
متساوية في المكان الذي سيحدث به التأثير .

وقد يكون التراكم في الضرر والتأثير وليس في المادة ، فعند تعدد إعطاء الجرعة و حدوث الأثير أو الضرر الغير عكسي فإنه يكون في نهاية مدة إعطاء الجرعة ويكون مساويا للتأثير أو الضرر الناتج عند إعطاء الجرعة دفعة واحدة .

ويصفه عامة يمكن القول بأن المواد التي يتعرض لها الكائن الحي في السمية المزمنة تكون غير عكسية كما سبق قوله ، بمعنى أن الأعراض أو الاستجابة لا يمكن أن تزال بزوال المادة المسببة كذلك فإن الجرعة تعطى على فترات إما أن تكون يومية أو أسبوعية ولن تكون المدة محددة وفي هذه الحالة قد يحدث بعض الأعراض الحادة في كل مرة تعطى فيها الجرعة هذا بالإضافة إلى أن أعراض السمية المزمنة تظهر بعد فترة زمنية معينة أي لا تظهر مباشرة وتختلف هذه الأعراض في شدتها كما وتظهر في أماكن مختلفة من جسم الكائن الحي .

أحيانا كثيرة يكون تأثير المادة السامة موضعيا ونفس الوقت يحدث تأثيرها في مكان آخر من جسم الكائن الحي ولو لم يصل إليها فمثلا خلايا الرصاص التي تؤثر على الجلد عند مكان امتصاصها ثم تنقل داخلها حيث تحدث تأثيرها على مكونات الدم كذلك تأثير الأحماض على الجلد والكلية بالرغم من عدم وصولها إلى الكلية .

وعليه فلا بد من أن نفرق بين ما إذا كان العضو أو الجهاز الحيوي هما المكان الذي يصل إليه تأثير المادة السامة أو أنهما أماكن تجمع وتخزين هذه المادة المؤثرة فالرصاص يخزن بالعظام بينما تأثيره يكون على مكونات الدم. أثبتت الأبحاث العديدة أهمية تركيز المادة المستخدمة تحت التجربة فقد وجد أنها تلعب دورا هاما في إحداث التأثير والاستجابة في الكائن الحي .

وعليه لابد من استعمال عدة تركيزات من هذه المادة وذلك عند تناولها عن طريق الفم بحيث يكون الحجم الإجمالي المستخدم لكل مستوى جرعة ثابتا نسبيا وبحيث يكون حجم المحلول صغيرا بالنسبة لحجم الكائن الحي المستعمل معه المادة . ويفضل أن يكون هذا الحجم في حدود ٢-٣% من وزن جسم الحيوان المعطى له هذه المادة .

٢-التغيرات التشوهية (Teratogenic Changes) :

وهي الحوادث عن الوضع الطبيعي، أو حدوث المظاهر الشاذة أو التشوهات التي تحدث في الأجنة والتأثير على نموها . فلو كان هذا التأثير على النمو نجد أن المظهر الغير طبيعي هو أما أن تكون حالة القزم أو زيادة ملحوظة في الحجم مثل هذه التغيرات تكون عادة نتيجة للتأثير السام .

أما التغيرات (Alterations) التي تصاحب تكوين الخلايا والأنسجة والأعضاء محدثة تغيرات فسيولوجية وبيوكيميائية مثل التغيرات التي تؤدي إلى الضمور فهذه يطلق عليها التغيرات التشوهية (Teratogenic Changes) وطالما تكونت مثل هذه الخلايا أو الأنسجة أو الأعضاء بالإضافة إلى النظم الفسيولوجية و البيوكيميائية فلا يحدث تغيير تشوهي إطلاقا .

بمعنى آخر فإن أقصى وقت في نمو الجنين يمكن للمواد الكيميائية أن تحدث به تشوهات هو في نهاية عملية تكوين أعضائه والتغيرات التشوهية هذه قد تكون في الوظيفة أو في التكوين أثناء تطور الخلايا والأنسجة .

أسباب حدوث المظاهر الشاذة أثناء فترة الحمل (Etiology of Congenital Malformations) :

١-عوامل الأمومة المؤثرة على تطور الأجنة (Maternal factors affecting development) :

١-١- العامل الوراثي :

تتسبب الوراثة في حدوث تشوهات عن طريق جين أو إتحاد و تجمع كروموسومي و يؤدي إلى الارتباط بالجنس (Sex-linked) أو توزيع و إنتشار تشوهات موجودة بالعائلة و ذلك من فرد إلى فرد .

والتكوين الوراثي للأمر العامل له تأثير فعال ومؤكد على نمو الأجنة سواء أكان ذلك في الحيوان أو الإنسان فظاهرة الشفة المشقوقة أو الحلق المشقوق (Cleft lip & / or Palate) أصبحت أكثر حدوثا في الإنسان الأبيض عنه في الإنسان الأسود فأجنة الأمهات السلالة الأولى أعطت نسبة أعلي لهذا التشوه بالمقارنة بأجنة الأمهات السود بعد التصحيح لسلالة الآباء بينما الأجنة الناتجة عن الآباء ذوي اللون الأبيض لم تتعد في نسبة حدوثها هؤلاء من آباء سود وذلك بعد التصحيح لسلالة الأمهات .

ففي الفئران وجد أن صفة الشفاه أو الحلق المشقوق في أجنحتها تتوقف على الآلية الجينية بالأم (Genotype) وليس على الجنين كذلك فإن إستجابة الأجنة ذات الجينات المختلفة (Heterozygous) لطفرة صفة الذيل المموج (Curly) تتوقف أيضا على الآلية الجينية للأم .

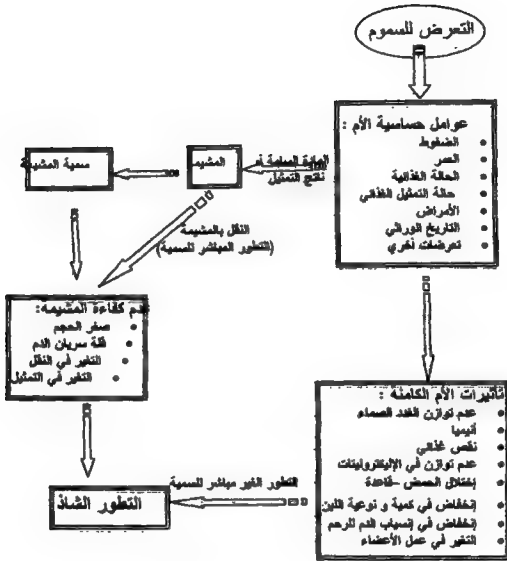
و تستطيع المادة السامة أثناء تطور الأجنة من الوصول به إلى التطور الشاذ و ذلك من خلال أي من العوامل المدونة في الشكل أو بمجموع من هذه العوامل و التي تتضمن عوامل حساسية الأم و هي تؤدي إلى إستجابتها إلى السموم و كذلك فإن التأثيرات التي تتعرض لها الأم فهي بالتالي تؤثر على نمو الجنين . كذلك فإن معظم المواد الكيميائية تستطيع النفاذ خلال المشيمة حيث تكون الهدف للسمية . و عادة و في كثير من الأحوال فإن السمية أثناء التطور تكون نتيجة لشكل العوامل ، شكل رقم (٨-١) أو السمية المصحوب بإضعاف التأثير لحدوث التشوه و الذي يكون قد حدث مبكرا أثناء الحمل .

ويمكن ملاحظة التشوهات التي تحدث في الجنين أثناء الحمل ، عند الولادة فتكون إما في صورة عدم حيوية الكائن الحي المولود أو قد يكون التشوه تشريحي في عضو أو نسيج أو الهيكل العظمي هذا بالإضافة إلى نقص في الوظائف الفسيولوجية أو البيوكيميائية أو الفعلية وهذه الوظيفة الأخيرة قد تكون نتيجة عضوية أو نفسية وعادة فإن الضرر الفعلي أو الوظائف له لا يظهر عند الولادة فقد تؤخر ملاحظته حتى البلوغ .

١-٢- الأمراض :

حيث يعتبر ضغط الدم المرتفع عامل خطر لتكوين أو حدوث التشنج المفاجئ أثناء الحمل و سمية الدم (Toxemia) . فضغط الدم المرتفع يؤدي إلى موت الأم حيث تكون عدم المقدرة في التحكم في مستوى سكر الدم هو المسبب الرئيسي وراء المرض الذي يحدث قبل الولادة .

هذا بالإضافة إلى تعرض الأم الحامل للإصابة ببعض الأمراض خاصة فيروس الروبيلا (Rubella) و فيروس (Cytomegalo virus) لهما علاقة وثيقة بموت الجنين أو حدوث التأخر العقلي و العمى أو الصمم . أما إصابة الأم بتسمم البلازما (Toxoplasma gondii) و المؤدي لإصابة الأطفال حديثي الولادة بالأمراض (Hydrocephaly & Choriretinitis) .



شكل رقم (٨-١) : العلاقة بين عوامل حساسية الأم و التمثيل الغذائي و الحث على التغير في فسيولوجيا الأم ونقل المشيمة و المسمية و سمية التطور

والعامل الشائع لحدوث كثير من الحالات المرضية هو الحرارة المرتفعة (Hyperthermia) والذي يعمل على إحداث التشوه في التجارب المعملية على الحيوان . كذلك قابلية الأم بأمراض تسبب الحمى وإرتفاع الحرارة في الثلاثة شهور الأولى من الحمل تؤدي إلى ولادة أطفال مشوهة وغالبا ما يكون التشوه في الجهاز العصبي المركزي .

فيعتبر مرض الأم (Maternal diseases) مبكرا أثناء الحمل وإصابتها بأي فيروس من أهم أسباب حدوث التشوه في الأطفال والمثل على ذلك إصابة الأم بفيروس الحصبة الألمانية في الشهور الأولى من الحمل .

١-٣ سوء تغذية الأم (Maternal Malnutrition) :

يوجد مجال واسع جداً من عدم كفاية التغذية والتي تؤثر على حمل الأم فمن نقص في البروتين إلى نقص في الفيتامينات والعناصر النادرة و العوامل المساعدة لعمل الإنزيمات كلها أسباب وراء التأثير الضار على الحمل هذا بالإضافة إلى أن إعطاء الأم الحامل ٤ ملليجرام من حمض الفوليك مساعد على خفض النقص في الأنابيب العصبية (Neural tube) بما يعادل ٧٠ % من الحالات وعليه أصبح معلوما ضرورة إعطاء الإناث في سن الحمل مادة الفولات (Folate) . ويؤثر سوء التغذية الطويل الأمد على كل من الخصوبة ونوعية وجوده الناتج فقد يؤدي إلى ظهور صفة التشوه نتيجة نقص الغذاء للفيتامينات الهامة وربما أيضا لنقص الأحماض الأمينية . أما الصوم الحاد أو المدد الصغيرة من التعرض للجوع والتي تتراوح بين يوم ويومين أثناء تكوين الأعضاء فهي لا تؤدي إلى حدوث التشوهات بل نجد ظهور علامات الوهن والضعف على الأم الحامل أكثر منها على جنينها .

١-٤ فسيولوجيا الأم (Maternal physiology) :

إن كيفية إمتصاص المركبات الكيميائية والسموم والملوثات البيئية أثناء الحمل ومدى وصولها إلى الجنين و الشكل الذي تصل به إليه من أهم العوامل التي تحدد ما إذا كان لها تأثير على الجنين أم لا بينما الأم والمشيمة والمحتوي الجنيني (Embryonic compartments) تشكل عوامل منفصلة تتداخل مع بعضها البعض ليكون لها تأثير شديد في حدوث التغيرات خلال فترة الحمل .

تعرض أمهات الفئران الكبيرة أو الصغيرة الحامل للإزعاج والاضواء خلال فترة الحمل أظهرت تطور للسمية (Developmental toxicity) فأدت إلى موت أجنة الفئران الكبيرة بينما أحدث شقوق في حلق أجنة الفئران الصغيرة مصحوب باندماج في ضلعوها وحدوث (Encephalocoels) ويصعب الحصول على النتائج المؤكدة لتأثير الضغط على تطور الإنسان وبالرغم من كثرة الإشارة لوجود ارتباط بين الضغط المختلفة والتأثيرات الضارة والتي تشمل قلة وزن الأطفال عند الولادة وتشوهات أثناء الحمل .

٢-العوامل الطبيعية (Physical Factors) :

يمكن بسهولة إبراز تأثير العوامل الطبيعية في إظهار صفة التشوه وذلك باستخدام بيض الفراخ كنموذج معلمي لذلك حيث نجد أن الحرارة الغير ملائمة والرطوبة وتغير وضع البيض كلها عوامل تلعب دورا مهما في إظهار صفة التشوه في الكتاكيت الناتجة من مثل هذا البيض أما فسي أجنة الإنسان فتحدث صفة التشوه عند تعرض الأمهات إلى الأشعة تحت الحمراء والإشعاع وخاصة أشعة إكس .

٣-العوامل البيئية (Environmental Factors) :

جدير بالذكر أن للعوامل البيئية تأثير في مدى إستجابة الكائن الحي للمواد المختلفة التي يتعرض لها وهذا التعرض قد يؤدي إلى حدوث السمية أو حدوث تشوهات ومظاهر غير طبيعية ، وذلك في حالة تعرض الأمهات الحوامل لهذه العوامل .

وهناك شقين للعوامل البيئية فإما أن تكون عوامل بيئية داخلية (Internal Environmental Factors) وتشمل الوضع التصنيفي للكائن الحي (Taxonomic Classifications) .

ومن الأهمية بمكان إعتبار نوعية الفوارق الموجودة بين الحيوانات التي تنتمي إلى مواضيع تصنيفية مختلفة حيث أنها تعتبر القاعدة الأساسية لمعرفة أو التنبأ بما قد يحدث عند محاولة دراسة وتحديد حد الأمان لمادة ما في أنواع مختلفة من الحيوانات ليستعملها الإنسان بأمان .

ولا يمكن أن يكون هذا التقدير سليما إلا إذا أجرى الاختبار على الكائن الحي نفسه الذي سيستعمل مثل هذه المواد وليس على حيوانات التجربة التي

ما زالت الأبحاث في حلجة ماسة إليها لتقدير درجة استجابتها للمواد والمركبات الكيميائية المختلفة الموجودة في البيئة المحيطة بها .

وجميع المحاولات الخاصة بتقدير حد الأمان (Safety margin) للمواد المختلفة تصطدم بالفوارق الكبيرة الموجودة بين المجاميع التقسيمية المختلفة وكلما تقاربت هذه الفوارق كلما أمكن التنبأ برد فعل المركب في مجموعة ما تكون قريبة من حيث التقسيم وذلك إلى المجموعة التي أجريت عليها التجربة .

وحيث أن المقارنة بين المجاميع المختلفة تتأثر بالتركيب الوراثي لكل مجموعة فليس من المستغرب أن توجد فوارق كبيرة جدا في درجة الاستجابة لأي مركب كيميائي .

وعليه يلجأ التوكسيكولوجيون عادة إلى إبتهاز هذه الفرصة لإيجاد مبيدات أو مركبات كيميائية مميّنة بالنسبة لبعض الكائنات الحية ، بينما تكون في حدود الأمان بالنسبة لكائنات حية أخرى .

كذلك فدرجة حساسية الأجهزة الداخلية في جسم الكائن الحي ذات أهمية قصوى عند التعرض لتفسير درجات المدى لاستجابة الكائنات الحية لعقار ما أو أي مادة كيميائية ، فهذه الحساسية تختلف باختلاف الوقت من اليوم الذي تعطى عنده الجرعة أو التي يتعرض لها الكائن بطريقة أو بأخرى كذلك الفصل من السنة لابد من أخذه في الاعتبار .

ومعظم الاختلافات ترجع إلى عادات الأكل والنوم للحيوانات تحت الإختبار أو التجربة ، فمثلا الفئران التي تعتبر حيوانات ليلية نجد أن معدتها تكون مملوءة بأكبر كمية من الطعام في الصباح أكثر منه بعد الظهر وعليه فاختلاف سمية بعض المواد ولتكن مادة الكافيين (Caffeine) تكون أشد تأثيرا مع الحيوانات الجائعة عن تلك ذات المعدة الممتلئة بالطعام .

وترجع الإختلافات في الاستجابة لمركب ما إلى :

١- سرعة التمثيل الغذائي .

٢- نوعية نمط (Pattern) للتمثيل الغذائي فمثلا لا تستطيع الكلاب القيام بعملية التمثيل الغذائي لمادة (Aryl amines) لهذا اختلفت الكلاب عن الإنسان والأرانب في التمثيل لمادة (p-amino benzoic acid) .

٣- الإختلاف في إفراز العصارة المرارية أو نشاط الكليتين فمثلا وجد أن مبيد الفئران (Squill : Rodenticide) تؤثر على الفئران بينما لا تؤثر على

الإنسان ويرجع السبب في أن الفئران معروف عنها أنها لا تتقيأ وعليه تحتفظ بالمادة السامة داخل أنسجتها حيث تحدث التأثير والاستجابة بينما الإنسان يتخلص منها بواسطة تقيئها .

٤- التركيب الوراثي للكائن الحي يعتبر من الأسباب التي تؤدي إلى وجود اختلافات بين الكائنات الحية التي تنتمي إلى نفس النوع وعليه تحدد درجة حساسيتها واستجابتها إلى المركبات المختلفة .

٥- درجة المناعة عند الكائن فكمما سبق ذكره توجد علاقة وثيقة بين سمية مركب ما تعرض له كائن حي والجرعة التي أعطيت له بحيث تكون بالقدر الذي يظهر التأثير أو الاستجابة على معظم أفراد المجموعة تحت التجربة .

أما الحساسية فهي على العكس من ذلك ليس لها علاقة بالجرعة المعطاة وتظهر فقط على جزء ضئيل من أفراد المجموعة فالتكسيكولوجيين لا يعتبرون الحساسية أنها درجة من درجات السمية .

٦- تلعب التغذية دورا هاما في الاختلافات الموجودة بين الكائنات ومدى استجابتها أو رد فعلها عند التعرض للمواد الغريبة (Xenobiotics) فنوع الغذاء ووقت تناوله تؤثر تأثيرا ملحوظا على درجة امتصاص المواد السامة وعليه تستعمل الحيوانات التي منعت عنها التغذية لفترة ما فوجد أن صوم الفئران لمدة ساعتين أدى إلى قلة الجليكوجين (Glycogen) في الكبد بينما صومها لمدة ٨ ساعات أدى إلى قلة الجلوكوز في الدم وتغيرات في نشاط الإنزيمات التي تعمل على التمثيل الغذائي للمواد السامة .

كذلك فقد وجد أن نوع الغذاء المحتوى على قدر قليل من السيروتين أدى لزيادة سمية كثير من السموم المختلفة مثل أفلاتوكسين (Aflatoxin) وداي ميتيل نيتروز أمين (Dimethyl nitrosamine) .

ويمكن القول بصفة عامة بأن الجرعة التي تعطى عن طريق الفم على معدة خاوية تحدث تأثيرا ملحوظا لأنها تمتص بسرعة وفي وقت قصير عن مثيلاتها التي تعطى بعد وجبة غذائية .

كذلك هضم جرعة معينة يوميا مخلوطا مع الغذاء أقل تأثيرا منها لو أدخلت نفس الجرعة إلى المعدة عن طريق أنبوبة .

وأيضا فإن تركيز المادة في الدم والأنسجة المختلفة يكون أقل عما لو أعطيت هذه المادة متوالية خلال اليوم وذلك لأن الإنزيمات الميكروسومية

(Microsomal enzymes) وعملية الإخراج ، وطرق الدفاع الأخرى قد تزيل تأثيرها السام في حالة التركيز المنخفض ، بينما قد تعجز عن فعل ذلك في التركيز المرتفع .

٧- الجنس : عادة توجد بعض الاختلافات البسيطة بين الذكور والإناث التابعة لنفس النوع من حيث استجابتها للعقاقير والمواد الكيميائية المختلفة ، وعليه فعند إجراء التجارب ، لابد من استعمال كلا من الجنسين . وقد لوحظت الاختلافات في درجة استجابة ذكور وإناث الفئران لبعض المبيدات الفسفورية العضوية مثل الجوثاثيون (Guthion) الباراثيون (Parathion) و مركب (EPN) فالإناث أكثر حساسية عن الذكور بينما كانت الذكور أكثر حساسية من الإناث بالنسبة للميثيل باراثيون (Methyl Parathion) ويرجع هذا الاختلاف إلى الهرمونات .

كذلك وجد أن الحمل يؤدي إلى إزداد درجة الحساسية أو الاستجابة لبعض المبيدات منه في ذلك مثل العمر ووزن الجسم ومرض الكائن الحي ووجود البكتريا في جهازه الهضمي وكلها عوامل لها تأثيرها في درجة الاستجابة أو رد الفعل للعقاقير والمركبات الكيميائية المختلفة والتي يجب وضعها في الاعتبار عند دراسة السمية أو حدوث التشوه والمظاهر الشاذة . أما الشق الآخر لتأثير العوامل البيئية فهو يختص بتلك العوامل الخارجية والمحيطية بالكائن الحي أو الحيوان تحت التجربة وهي عوامل ذات أهمية كبيرة طالما لها القدرة على إحداث أو التأثير على استجابة الكائن الحي للمواد السامة التي يتعرض لها وعملت على إحداث تغيرات داخلية فيه وتنقسم هذه العوامل إلى :

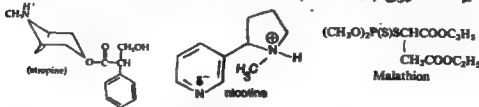
- عوامل بيئية طبيعية (Physical Environmental Factors)
 - وعوامل بيئية كيميائية (Chemical Environmental Factors)
 - بالإضافة إلى العوامل البيئية الاجتماعية (Social Environmental Factors)
- وأهم مكونات العوامل البيئية الطبيعية التي درس تأثيرها على الكائنات الحية سواء العملية أو الإنسان تتلخص في الحرارة والضغط والإشعاع بالإضافة إلى وجود عوامل أخرى أثبتت نتائج التجارب العملية أهميتها في تأثيرها على الكائنات الحية مثل المغناطيسية (Magnetism) والإهتزاز (Vibration) والجاذبية (Gravity) بالإضافة إلى السرعة (Acceleration) .

٣-١- الحرارة (Temperature) :

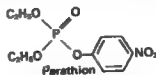
يتأثر تركيز المادة السامة أو أحد نواتج تمثيلها والتي تهاجم المكان أو المستقبل البيولوجي (Biological Receptor) بعدد من العمليات هي الامتصاص والتخزين والتمثيل الغذائي بالإضافة إلى الإزالة وكل من هذه العمليات يعتمد في نشاطه على الحرارة البيئية (Temperature- Dependent) بغض النظر بالارتفاع أو الانخفاض فهي تؤثر في مدى استجابة أو رد فعل الحيوانات والإيمان للمواد السامة .

هذا بالإضافة إلى أن في معظم الحالات نجد أن المستقبل البيولوجي (Biological Receptor) إما أن يكون إنزيم أو جهاز إنزيمي وعليه يمكن التنبأ بحدوث التغيرات التي تؤثر مباشرة على عمليات تنظيم الحرارة بجسم الكائن الحي وهي بذلك تغير من استجابته لارتفاع أو انخفاض الحرارة وعليه عند دراسة العلاقة بين تأثير حرارة البيئة واستجابة الكائن الحي للمادة السامة لابد من أن نضع في الاعتبار تأثيرها على جهاز تنظيم الحرارة بجسمه وعلى هذا الأساس فمن المتوقع أن استجابة الكائن الحي للمادة السامة تزيد بارتفاع الحرارة في البيئة المحيطة به وتخفض بانخفاضها ولكن استمرار الاستجابة يمتد ويطول نتيجة التعرض لدرجة الحرارة المنخفضة .

ويوجد كثير من المواد السامة التي تتماشى مع هذه النظرية (الحرارة مرتبطة مباشرة مع تضاعفها (Magnitude) بينما يكون هذا الارتباط عكسياً مع إستمرارية الاستجابة) وتوجد بعض الشواهد لتأكيد الدراسات أن الكوليتشيسين (Colchicine) يكون أكثر سمية للفران عنه في الضفادع مع إزالة هذا الفرق في السمية عند رفع درجة حرارة جسم الضفادع ويعزى السبب في ذلك إلى وجود ناتج أيض للمركب أكثر سمية عن المركب الأصلي وكذلك زادت إستمرارية الاستجابة في الضفادع بانخفاض الحرارة وعلى العكس من ذلك فإن انخفاض درجة الحرارة حث على زيادة سمية كل من الإستركنين (Strychnine) والنيكوتين (Nicotine) والأترابين (Atropine) ومبيد الملاثيون (Malathion) .



وكذلك وجد أن المبيدات الفسفورية العضوية أحدثت اختلافات جوهريّة في السمية عند تعرض الكائنات الحيّة لدرجات الحرارة المنخفضة فتزداد سمية مبيد الباراثيون (Parathion) عند الحرارة المرتفعة (Hyperthermia) وعلى العكس من ذلك فإن مادة السارين (Sarin) المثبّطة أيضاً لإتزييم الكولين استيريز تزداد سميّتها عند إنخفاض درجة الحرارة (Hypothermia) .



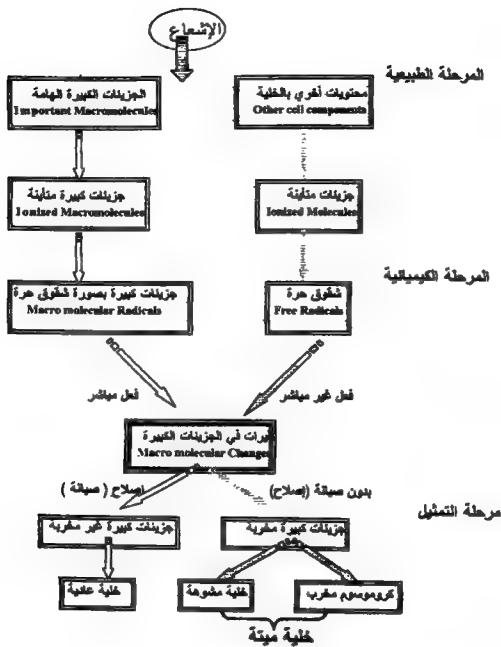
٢-٣- تأثير الضغط (Pressure Effects) :

تتركز الإهتمامات الحديثة لدراسة التأثيرات المختلفة من حيث الازدياد أو النقص في الضغط البارومتري على سمية العقاقير والمركبات الكيماوية الأخرى وعلاقته بالإستعمال الإكلينيكي (Clinical) لضغط الأكسجين العالي والإهتمام بتأثير وسمية العقاقير والمواد الكيماوية المتعددة في طب الفضاء . وقد أمكن إثبات تأثير بعض المواد كالجليكوزيدات وكحول الإيثيل وتأثرهم هم أنفسهم بواسطة الارتفاع وتأثير إرتفاع أو انخفاض الضغط البارومتري على السمية يعزى أساساً إلى التغيرات في ضغط أكسجين البيئة (Oxygen tension) وليس لتأثير الضغط المباشر أما المورفين (Morphine) فقلل سمية للقران التي وضعت بأقفاص على إرتفاع شاهق مع إنخفاض في الضغط بينما تؤثر الأكسجين (Oxygen tension) معادلاً لقومته بسطح الأرض ولقد تماثلت النتائج مع مثيلتها بإستخدام الكلوربرومازين والأمفيتامين بالإضافة للميريدين وأصبح ثابتاً أن التغيرات الواضحة بالضغط تؤدي ودرجات متفاوتة إلى ضغط (Stress) وهذه بالتالي تؤثر على الاستجابة للسمية وأن حدوث السمية من الملوثات التي قد تتواجد في الفضاء أو تلك الموجودة في النشاطات المتعددة في البحار مثل الغطس تحتاج إلى إهتمامات لمعرفة التداخل والتأثير بين الضغط وغازات البيئة الكلية والمادة السامة .

٣-٣-٣ الإشعاع (Radiation) :

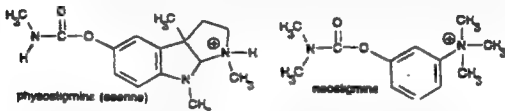
من أهم التأثيرات التي تلحق بالخلايا نتيجة الإشعاع هي عدم قدرتها على النمو الطبيعي والتطور فتعرضها لإشعاع التأين (Ionizing radiation) فإنها تمتص طاقة وعليه تموت بعض هذه الخلايا أو تفقد قدرتها على الانقسام والبعض الآخر يحتوى على كروموسومات مشوهة أو ينقل مثل هذه الكروموسومات المشوهة إلى الخلايا الأخرى عند انقسامها وخلافاً أخرى تحمل طفرات وكلما زادت جرعة الإشعاع كلما زادت نسبة التشوهات. وتعتبر أشعة التأين ذات طابع خاص فتعطى كمية هائلة من الطاقة لبعض ذرات المادة أثناء عملية إشعاعها فلا تنتشر الطاقة بالتساوي على الذرات . وحيث أن هذه الطاقة تكون عالية جداً فهي تعمل على تنشيط بعض الجزيئات وتدخل في التفاعلات الكيميائية المستمرة وفي كثير من الأحيان تكون هذه التفاعلات الكيميائية المضوية قليلة الضرر بالخلية حيث عديد من مثيلتها من الخلايا تستطيع تعويض وظيفة الخلايا الداخلة في التفاعل وفي أحيان أخرى يحدث ضرر بالغ نتيجة لهذه التفاعلات فتربك جميع العمليات الحيوية التي تقوم بها هذه الخلايا بمعنى أن إشعاعات التأين تحدث سلسلة من التفاعلات تبدأ بالتفاعلات الكيميائية وتنتهي بإرتباكات فسيولوجية وعمليات التمثيل الغذائي شكل رقم (٨-٢) .

وتختص مرحلة التغيرات الطبيعية (Physical change stage) بعملية امتصاص الطاقة وعادة تحدث في مدة وجيزة جداً تصل إلى ١٠^{-١٢} ثانية وفي مساحة تبلغ محيط الذرات أما مرحلة التغيرات الكيميائية (Chemical change stage) فهي الفترة التي تحدث فيها تنشيط الجزيئات وتفاعلاتها مع بعضها البعض ومع محتويات الخلية وتنتهي عندما تصل إلى حالة الاتزان الكيميائي وتستغرق ١٠^{-٦} ثانية وتشمل مسافة ١٠^{-٩} من المتر، أما المرحلة الفسيولوجية (Physiological Stage) فتشمل تسلسل عمليات التمثيل الغذائي بالإضافة إلى التغير البيوكيميائي ويتم في أكثر من ١٠^{-٦} من الثانية وخطورة هذه المرحلة تتوقف على مدى الضرر الذي حدث وهل يمكن للخلية التغلب عليه أم لا وتوجد محاولات ليست بالكثيرة لدراسة التأثير المحتمل حدوثه من (Ionizing radiation) على استجابة ورد فعل الأجهزة البيولوجية عند تعرضها للمواد السامة.



شكل رقم (٨-٢) : تأثير إشعاعات التأين

ويؤثر التعرض للإشعاع على حواجز الأنسجة الدموية (Blood tissue barriers) فيحدث تغيرات بالأنظمة الإنزيمية وإضطرابات في نوعية نمط (Pattern) الجهاز الإخراجي الطبيعي في كثير من الحيوانات بما فيهم الإنسان ومن المتوقع أن هذا التعرض له المقدرة في التأثير على التوزيع والتمثيل الغذائي والإخراج على الأكل لبعض العقاقير والمواد المماثلة فعند تعرض الجسم كله للإشعاع وجد له تأثير خافض ومعتمد على الجرعة (Dose-dependent) لنشاط الإنزيم (Pseudo cholinesterase) في الفئران الكبيرة والصغيرة مع تغيرات في إستجابة الجهاز الهضمي بالفئران الكبيرة لكل من الفيموستجمين (Physostigmine) والأسيتيل كولين (Acetylcholine) .



هذا ولم يحدث أي تغيير معنوي عند السمية الحادة لفعل المبيدات الكرباماتية (Cholinergic carbamate) أو المبيدات الفسفورية العضوية وذلك في الحيوانات التي تعرضت أجسامها بالكامل للإشعاع كما لم يحدث تغيير واضح في تأثير ترياق (Antidote) الأتروبين في هذه الحيوانات بينما المواد المهدئة للجهاز العصبي المركزي ذات تأثير معنوي لحدوث تغيرات في الاستجابة ورد الفعل فتزداد سمية الأمفيتامين والبنثيلين تترأزول عند تعرض الحيوانات للإشعاع بينما تنخفض مع مهدئات الجهاز العصبي المركزي كالبنثوباربيتول والكلورالوز عند تعرض رأس الكائن الحي فقط للإشعاع مما يرجح أن أليتها الممنولة عن التأثير هي سرعة النفاذ إلى المخ . أما المواد المزيلة للألم (Analgesic) مثل المبيريدين والميثادون والكوداين والمورفين لم تحدث أي تغيير في الاستجابة أو رد الفعل بينما يحدث تغيير معنوي قليل في السمية وإزالة الألم الناتج عن المواد المسكنة والخافضة للحرارة (Antipyretic analgesics) كالأسبرين والأيتلين والأمينوبيرين والأكيتبيرين .

٣-٤- العوامل البيئية الكيميائية (Chemical Environmental Factors)

المواد الكيميائية الموجودة في البيئة ذات مقدرة عالية في التأثير على الاستجابة أو رد فعل الكائنات الحية التي تتعرض للمواد السامة بصورة متعددة منها التغيير في التمثيل الغذائي بالإضافة إلى التغيرات في امتصاص وتوزيع وإخراج المادة السامة .

وبالرغم من أن كثير من المواد الكيميائية قد أثبت تأثيره في حدوث صفة التشوه في حيوانات المعمل إلا أن قليل جدا من تلك الكيماويات يعمل على إحداث صفة التشوه في الإنسان .

أماكن هجوم وتأثير المواد الكيميائية على الجهاز التناسلي والتطور :

توجد في الكائنات الحية الحيوانية عدة نقاط تكون عرضة عن غيرها لهجوم المواد الكيميائية أكثر من غيرها ، وتتلخص فيما يلي :

١. المواد الكيميائية التي تهاجم الزيغوت تمنع تكوين وتطور الكائن الحي لحدوث العقم في أحد أو كلا الوالدين علاوة على حدوث طفرات .

٢. قد تتدخل المواد الكيميائية مع دورة حياة الكائن الثدي عند الحمل فتعمل على منع استمرار خطوة من خطوات عملية الإخصاب وقد تعمل على منع إنقسام الخلايا في حياة الجنين الأولى مع إمكانية حدوث تغيرات طفوية في الزيغوت ويكون تأثيرها مبكرا في عمر الجنين إما أو يحدث الضرر سالف الذكر أو لا يحدث بمعنى أن الخلية قد تتعدى أثر التغيير وتستمر في حياتها أو لا تقوى على تحمل التأثير وتموت .

٣. تعمل المواد الكيميائية على عدم تثبيت الكائن المتكون وطرده من الرحم فتكون النتيجة الحث على الحمل الكاذب (Pseudo Pregnancy) .

٤. تؤثر المواد الكيميائية على التطور الطبيعي للمشيمة وذلك بالتغير في الوظائف الإنزيمية وليس تركيب المشيمة فاهم وظائف المشيمة كونها مركزا نشطا للتغيرات ووظائف التحول الحيوي لجميع المواد الخارجية والداخلية المنشأ والتي تتعرض لها فالعقاقير قد تؤثر على وظائف المشيمة فتربط مع أماكن النقل المختلفة بسطح أغشية المشيمة كما يحدث مع أزرق تريبان (Trypan Blue) المسببة للتشوه نتيجة لإرتباطها مع كيس المح في المشيمة (Yolk sac placenta) والموجود أيضا في كل القوارض كالقناري أو الطيور فتتمنع نقل ومرور المادة الغذائية الهامة .

٥. عند مهاجمة المواد الكيميائية للأجنة في وقت حدوث تكوين الأعضاء يحتمل تكوين تغيرات تشويهية وكلما كانت المهاجمة مبكرة أثناء تكوين الأعضاء كلما زادت فرصة إكتشاف المظاهر الشاذة في الجنين الناتج بينما كلما تقدمت عملية تكوين الأعضاء أصبح من الصعب إكتشاف التأثيرات التشويهية للمواد الكيميائية .
٦. أما إذا تعدى الجنين فترة تكوين الأعضاء وبدأ نموه الطبيعي فإن تأثيرها لا يتعدى كونه سمياً وليس تأثيراً تشويهيّاً بأي حال من الأحوال .
٧. وبنهاية فترة الحمل تبدأ المشيمة في الضمور والفساد المسببة للتشوه (Degeneration) وهنا فإن تأثير العقاقير المتعرض لها الجنين لا تكون تشويهية وإنما يكون التأثير سمياً .
٨. أما في طور الطفولة وما بعدها فإن صفة التشوه لا تحدث إطلاقاً بينما يكون التأثير السمي هو السائد والذي يختلف كمياً في الطفولة عنه في البالغين فقيمة الجرعة القاتلة للنصف لكثير من العقاقير تكون قليلة في الصغار عنها في البالغين بينما بعض العقاقير الأخرى مثل التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي نجد قيمتها تكون أعلى عند الأطفال عنها عند البالغين فعندما يكون هذا الاختلاف كمياً يكون الأساس في الاختلاف بيوكيميائياً ففي مرحلة الطفولة يكون الحاجز الدموي المخي غير مكتمل النمو بالمقارنة بالبالغين وعليه نجد أن معظم المواد التي لا تستطيع الوصول إلى الجهاز العصبي المركزي في البالغين تصل بسهولة في حديثي الولادة مسببة سمية عالية والمثال على ذلك مادة البيلروبين (Bilirubin) فإثناء عملية الولادة لا يستطيع الطفل حديث الولادة إفرازها فتتوزع الزيادة منها في جسمه مسببة للصفراء الفسيولوجية (Physiological jaundice) وقد تتركز في العقد العصبية القاعدية (Basal ganglia) وتسبب مرض (Kernicterus) المميت أو المؤدى للتأخر العقلي في الأطفال الذين يتغلّبون على الموت بالإضافة لضعف مقدّرتهم على التحول البيولوجي للمسموم أما نتيجة للنقص الكامل أو للنمو الجزئي للعمليات الإنزيمية اللازمة لذلك .

معايير التشوه (Teratology Parameters) :

لا بد وأن نضع في الاعتبار عند دراسة صفة حدوث التشوهات عدة نقاط أهمها :

١. إختيار نوع الحيوان (Choice of Species) :

لا يوجد أي حيوان ندي يستطيع أن يكون إنموذج كاملا لإجراء التجارب المعملة عليا ، بحيث تتوافر فيه كل الصفات التي يتصف بها الإنسان وبحيث يكون له نفس التشابه مع الإنسان في ايض المواد الكيماوية والعقاقير علاوة على وجوب تشابهه في مشيمته من الناحية التشريحية ، و احتوائها على نفس الطبقات الخلوية و في نفس سمكها ، هذا بالإضافة إلى نفس نشاطها في عمليات الإيض . ولا يقتصر الأمر على ذلك ، فلا بد أن يعطى الحيوان تحت التجربة الأجنة المتعددة ، مع قصر في مدة الحمل ، وصغر حجم حيوان التجارب مع قلة تكاليف تربيته ، وحتى القردة من سلالة (Rhesus) و التي تجمع إلى حد كبير كل الصفات المذكورة سابقا .

كذلك فبالرغم من أن القردة التابعة لرتبة (Primates) تتشابه إلى حد كبير مع الإنسان في عديد من النواحي إلا أن ندرة هذه الحيوانات وضخامة حجمها وعدم سهولة التعامل معها بالإضافة لإرتفاع تكاليف إعاشيتها كما أن لها فترة حمل طويلة وتنتج جتين واحد في كل فترة حمل فإن كل هذه العوامل أدت إلى إستحالة استخدامها كحيوان تجارب لدراسة صفة التشوه . كذلك فإن القردة من النوع شيمبانزي (Chimpanzee) الذي ينظر إليها كحيوانات تجارب بديلة للإنسان فهي في الواقع نوع مهدد بالانقراض .

وبالرغم من أن الكلاب غير مستعملة في التجارب بشكل كبير إلا أن لها من بعض المميزات في دراسة صفة التشوه ما يدعو إلى استخدامها كحيوان تجارب فنوع الكلاب (Beagle) إستعملت على نطاق واسع كحيوانات تجارب معملة حيث لا يوجد بها كثير من التنوع الوراثي ولكن إرتفاع تكاليف تربيته بالإضافة لعدم تشابه مشيمتها مع مثيلتها بالإنسان علاوة على أن فترة حملها ليست قصيرة قد عرقل إستخدامها في التجارب المعملة بكثرة .

وقد أثبتت الدراسات الحديثة أن القطط يمكن أن تكون مصدرا مقبولا لدراسة صفة التشوه معمليا وخاصة أنها ذات أحجام وتكلفة معقولة إلا أن صعوبة التعامل مع بعض أنواعها بالإضافة إلى أن الرغبة الجنسية : دورة الشبق (Estrus) عندها لا بد من حثها ومعاملتها بمادة (Gonadotropin) علاوة

على ذلك أيضا يختلف فترة الحمل وعدم وجود سلالة موحدة يمكن استخدامها في التجارب المعملية .

لهذا إتجهت كثير من الدراسات لإستخدام الأرانب فهي شائعة الإستعمال لقصر مدة حملها ويمكن التعامل معها بسهولة ويسر إلا أن من أهم عيوبها أنها حيوانات عشبية لا تتشابه إطلاقا في الوظائف الهضمية مع الإنسان أكمل اللحوم كما أنها بطبيعتها تعطى أجنة ذات مظاهر شاذة لعدم نقائها وراثيا بالإضافة لعدم وجود فترة محددة للحمل بل تتراوح بين ٣٢-٣٦ يوما.

أما خنازير غنيا (Guinea Pigs) فتمتاز بتشابه مشيمتها مع مثيلتها بالإنسان لحد كبير ولكن فترة حملها طويلة (٦٠ يوما) في نفس الوقت تنتج ٤ أجنة فقط في كل حمل .

ويمكن إعتبار الفئران (Rats) حيوانات نموذجية لاستخدامها في تجارب المعملية حيث صغر حجمها وقلة تكاليف تربيتها مع سهولة التعامل معها وخاصة أن الأنثى الواحدة تعطى من ٨-١٨ جنين أو صغير ولكن يعاب عليها أنها تقادم بشدة حدوث التغيرات التشويهية ويرجع ذلك إلى إرتفاع معدل التمثيل الغذائي بها مقارنة بالأرانب والفئران الصغيرة كذلك وجود كيس مع المشيمة (Yolk-sac placenta) مبكرا أثناء تكون الأعضاء فعند تعرضه للعقاقير قد يسبب تشوه في الفئران بينما لا يحدث هذا في الحيوانات الراقية .

وتعتبر للفئران الصغيرة (Mouse) من أحسن الحيوانات المستخدمة في التجارب المعملية لدراسة تأثير المواد الكيميائية في إحداث التغيرات التشويهية نظرا لصغر حجمها وقلة تكاليف تربيتها مع سهولة التعامل معها واستجابتها لإظهار صفة التغيرات التشويهية تقع بين الأرانب والفئران الكبيرة فالفئران الصغيرة لها مول شديد نحو إظهار صفة سقم الحلق المشقوق عن الفأر الكبير ولكن يعيب عليها صعوبة تربيتها حتى تصل عدد التلقحات الناجحة من ٣٠-٥٠% فقط حتى يحدث الحمل بالإضافة إلى وجود تشوهات تلقائية أعلى منه في الفأر الكبير ولكلة أقل بكثير مما يحدث في الأرانب .

وكثير من دراسات التغيرات التشويهية إنصبحت على إستخدام بيض الفراخ المخصب كحيوانات تجارب لكثرة مميزاتها في تجارب دراسة الأجنة والتشوهات فهي صغيرة الحجم ويمكن التحكم في وقت ودرجة حضانتها والوجو المحوط وإمكانية إستخدام أعداد كبيرة منها وفي أي وقت ومع كل هذا لا ينصح بدراسة تأثير العقاقير والمواد الكيميائية المختلفة على مثل هذا النوع

حيث أن الفراخ ليست حيوانات ثديية وتعتبر البيضة نظام حيوي مغلق ليس له وسائل إخراج وعلية فإن حقن المادة الكيميائية المختبرة في البيضة ستظل داخلها حتى يخرج الفرخ وتبقى معه إلى ما بعد الفقس بدون تحول أو فقد إن لم يحدث لها تحلل مائي كذلك يبقى ٣/١ كيمس الملح عند الفقس ثم يمتص في خلال ٢٤ ساعة بعد الفقس علاوة على أن المواد الكيميائية القابلة للذوبان في الدهون تتركز بكيمس الملح ثم تمتص بالفرخ عند الفقس هذا بجانب أن بعض المذيبات مثل الديوكسان (Dioxane) تحدث مظاهر شاذة (Malformations) .

٢- طريقة التعاطي (Route of Administration):

يمكن القول عموماً بأن طريقة إعطاء المادة المختبرة يؤثر كثيراً على الجرعة وبالتالي على النتيجة المتحصل عليها فعند دراسة أي من المواد الكيميائية والسموم لابد وأن نسلط نفس طريقة التعاطي التي ستؤخذ بها وعادة يكون طريقها هو الفم (Oral) فهو الطريق المفضل لإعطاء مادة الاختبار إلا أنه في بعض الأحيان تمسك المادة المختبرة بشدة مع الغذاء فتسبب عدم إنتظام في عملية الامتصاص وهنا يمكن إعطاء مادة الاختبار بطريقة أخرى ويفضل الحقن البريتوني فهو يشبه في تأثيره إلى حد كبير إعطاء المادة عن طريق الفم .

وعند إتباع طريقة الحقن بالغشاء البريتوني يجب ألا تحقن المادة في رحم الأم (Uterus) وأن نضع في الإعتبار عدم الحقن المباشر في الجنين الموجود وقت حقن الأمهات الحوامل . كذلك فقد وجد أن المادة المختبرة عند حقنها في الغشاء البريتوني لا تتعرض لفعل الإنزيمات كما يحدث عند إعطائها عن طريق الفم بل تمتاز بكونها تنقل إلى الكبد بسرعة عكس ما يحدث عند إعطاء المادة تحت الجلد (Sub-cutaneously route) .

أما طريقة إعطاء المادة المختبرة عن طريق الوريد فتجرى عندما تكون كمية المادة المختبرة صغيرة جداً أو صعبة الامتصاص كالمعادن الثقيلة (الرمصاص) لذا تعطى عن طريق الوريد (Intravenous injection route) .
والتعرض للمبيدات غالباً ما يكون خلال الجهاز الهضمي (Oral Ingestion) أما بالنسبة للقائمين بعمليات الرش يكون تعرضهم عن طريق الجهاز التنفسي (Inhalation route) أو عن طريق الجلد (Intradermal route) .

٣- الوقت الأمثل للتعاطي (Critical time of Administration) :

عند دراسة التشوهات يعتبر الوقت الذي تعطى عنده المادة المختبرة من الأهمية بمكان حيث يؤثر تأثيرا ملحوظا على النتائج المتحصل عليها فالمعاملات بمادة تحدث التشوه في وقت معين من الحمل قد يترافق مع تطور سريع في جهاز معين في هذا الوقت بذاته فالجرعات العالية من فيتامين أ (١٥,٠٠٠ وحدة (Iu/kg) / كيلو جرام) للفئران الكبيرة في اليوم الثامن من الحمل تؤدي لحدوث تشوهات في الهيكل العظمي بينما إذا أعطيت نفس الجرعة في اليوم الإثني عشر فإنها تسبب شق في سقف الحلق كذلك عند إعطاء مادة سيكلو فوسفاميد (Cyclo phosphamide) وجرعة تعادل ٢٠ ملجم / كج للفئران في كل من الأيام ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢ من الحمل فإن ذلك يؤدي لزيادة عقل أصابع الأطراف الأمامية (Potyodactyl) أو إنماج العقل (Syndactyl) أو إتخفاض عددها (Ectrodactyl) أو غيابها (Adactyls) .

كذلك فعند حقن الفئران في الوريد بجرعة ٢٥ مجم / كج من مادة نترات الرصاص في منتصف اليوم التاسع من الحمل تحدث تشوهات في الجزء الخلفي من الجنين في حين إعطائها عند اليوم العاشر تسبب موت الجنين ويرجع ذلك لأنه لا يوجد بنهاية اليوم التاسع دورة دموية في الجنين فتتوزع نترات الرصاص بواسطة أوعية بروتين المح (Vitelline) والتي تخدم الجزء الخلفي من جنين الفأر بينما في اليوم العاشر تكون الدورة الدموية تامة النمو وتعمل بكفاءة فتصل نترات الرصاص لكل الجسم مؤدية لموت الجنين.

ويمكن القول بصفة عامة أن إعطاء المادة الغريبة (Xenobiotic) سواء أكلنت عقار أو مادة كيميائية أو مادة سامة مختبرة وتحدث تشوه عند الوقت الحرج (Critical time) فإنها تسبب أقصى تأثير من التشوهات وعندما تعطى المادة في ظرف يوم قبل أو بعد الوقت الحرج بجرعة أعلى من الجرعة الحرجة يحدث عدد قليل من التشوهات وعلية فلن أكثر عدد يحدث من التشوهات يكون عند تعرض الحيوان أثناء الوقت الحرج وبالجرعة الحرجة.

٤- الجرعة الحرجة (Critical dosage) :

يوجد للمواد المسببة للتشوهات جرعة معينة يطلق عليها الجرعة الحرجة (Threshold dosage) فلو أخذت مادة سامة أو عقار عند أي جرعة في النظام البيولوجي الذي يكون في حالة توازن ثابت ولا تحدث أي اضطراب في هذا

النظام يعتبر ضرب من الخيال . هذا الاضطراب قد لا يمكن إكتشافه نتيجة لعدم وجود الأجهزة الدقيقة للقياس و ليس نتيجة لعدم حدوثه وعلية فبان الجرعات التحت حرجة (Sub- threshold) والتي يعتقد أنها لا تحدث تأثير بينما هذا التأثير يكون قد حدث ولم يمكن إكتشافه بواسطة التقنية الحالية أو أن هذا التأثير قد تم إصلاحه بواسطة النظام البيولوجي لذا لن يلاحظ أي ضرر أو تأثير وقد يعمل النظام البيولوجي في الكائن الحي على الوصول إلى حالة جديدة من التوازن (Homeostatic balance) وهنا يختلف نواتج أو محصلة هذا التوازن الجديد عن تلك النواتج العادية والتي تسمى بالمظاهر الغير طبيعية (Malformation) .

يمكن اختيار الجرعة لبعض المواد المسببة للتشوه والتي تنتج أعلى عدد من المظاهر الشاذة التشويهي و التي تعطى أدنى عدد من موت الأجنة من خلال منحنى العلاقة بين الجرعة واللوغاريتم (Log - Dose relationship) .
وعادة ما نجد أن الجرعة المطلوبة لإحداث التشوه في يوم معين من وقت تكوين الأعضاء يختلف باختلاف الكائنات الحية ، بمعنى وجود علاقة غير مباشرة بين الوقت الحرج والجرعة الحرجة .

فكما سبق عند الوقت الحرج تكون الجرعة الحرجة المطلوبة أقل بكثير من الجرعة التي تستخدم في غير الوقت المثالي للحمل لإحداث صفة التشوه .
وتوجد كثير من المواد المحدث للتشوه تعمل بكل طرق الميكانيكيات المختلفة ، بينما البعض الآخر إما أن يؤثر بكل الطرق أو لا يؤثر إطلاقا وفي هذه الحالة الأخيرة تظهر الاستجابة للجرعة في منحنى حاد (Steep) أو أن التأثير التشويهي هذا قد أصبح من الحدة الكافية للدرجة التي تعمل على موت الجنين .

تقسيم التشوهات (Malformations) :

تنقسم التشوهات إلى ثلاثة مجاميع تبعاً إلى طريقة الكشف عن وجودها إلى :

١- تشوهات تري بالعين (Gross Malformation) :

صفات هذا النوع من التشوه يمكن رؤيته مباشرة بالعين المجردة خارج جسم الجنين .

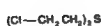
٢- تشوهات في الأنسجة الرخوة (Soft - tissue Anomalies) :
وهذه التشوهات يمكن إكتشاف وجودها بتشريح الجنين أو عمل
تحضيرات نمجية له.

٣- تشوهات عظمية (Bone Anomalies) :
وهذه التشوهات يمكن رؤيتها في الأجنة التي إستخلصت منها الأمعاء و
الأعضاء الداخلية وعولمت بحيث تصبح شفافة حيث يتم صبغها بعد ذلك
بصبغة الأليزارين الحمراء (Alizarin) فيظهر الهيكل العظمي بوضوح .
وعموما نجد أن حيوانات التجارب تعمل على تحطيم صغارها المشوهة
فإنثا القرن مثلا سواء الكبيرة أو الصغيرة تلتهم صغارها المشوهة حديثة
الولادة بينما الأرانب تظل تطاها بأقدامها حتى الموت ثم تقذفها خارج
عشائها وعليه فإن القائمون بدراسة صفة التشوه يلجئون دائما إلي فتح بطن
"أمهات" الحوامل قبل توقع يوم الولادة ، حتى يمكنهم استخراج الأجنة
المشوهة ودراستها بالإضافة إلى فحص الأجنة الميتة التي امتصت في
موقعها حتى يمكن الجزم من حدوث الموت مبكرا أو متأخرا أثناء الحمل .
و توصي هيئة الاغذية والعقاقير (Food & Drugs Administration : FDA) بأن
تلت عدد الأجنة تؤخذ لدراسة هيكلها العظمي بينما التلت الآخر لدراسة
التشوهات في الأنسجة الرخوة .

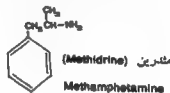
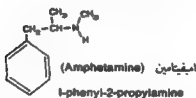
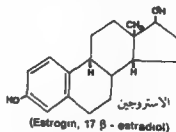
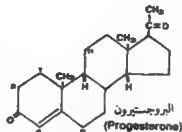
دراسة صفة التشوه والسمية بعد الولادة لبعض العقاقير المختارة
(Teratology and Perinatal Toxicology of Selected Drugs)
أثبتت الدراسات أن عدد المواد المحدث للتشوهات والمعروف عنها إحداثها
لصفة التشوه في الإنسان تعتبر قليلة وهي :

- الثاليدوميد (Thalidomide)
- هورمونات الإستروجينات والأندروجينات (Androgens & Estrogens)
- فيتامين أ (Vitamin A)
- المواد المستخدمة في العلاج الكيماوي للسرطان (Cancer Chemotherapeutic agents)

- مضادات التمثول (Antimetabolites) كالأميثوبترين (Amethopterin)
- مركبات الأكللة (Alkylating compounds) مثل مركب (Busulfan) و
- مركب (nitrogen mustards) .



غاز الخردل
(Mustered gas)

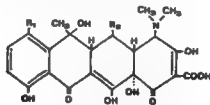


بينما المواد والتي يشك في كونها محدثة للتشوه في الإنسان ليست كبيرة وهي :

- ميكليزين (Meclizine)
- كينين (Quinine)
- فينمترازين (Phenmetrazine)
- تتراسيكلين (Tetracycline)
- هيدانتوين (Hydantoins)
- سيكلو فوسفاميد (Cyclophosphamide)



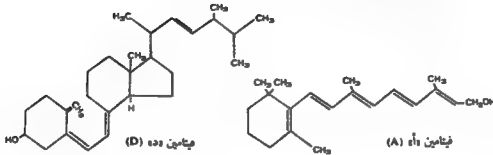
كلور أمفيتا كول / كلورامفينيسين
Chlormycine (chloramphenicol)



تتراسيكلين
(Tetracycline)

وعلى العكس فإن العقاقير المقيدة الإستعمال والتي تؤخذ للعلاج ولم تظهر أي مظاهر تشبوهيه في الإنسان لكنها تحدث هذه الصفة التشبوهيه في حيوانات تجارب عديدة مثل :

- الساليسيلات (Salicylates)
- فيتامين أ و د (Vitamins A and D)
- أدريكو كورتكويدات (Adreno corticoids)
- أنسولين (Insulin)
- سلفونيل يوريا (Sulfonyl ureas)
- هيدانتوين (Hydantoins)



وإعتبار مثل تلك العقاقير كمواد محدثة للتشوهات في حيوانات التجارب له عديد من الأسباب أهمها :

- الجرعة (Dosage) :

الجرعة الحرجة التي تسبب التشوه بجميع أنواع حيوانات التجارب تعتبر مرتفعة لحد ما بالرغم من أن مثل هذه الجرعة لم يصل إليها الإنسان كمادة (Busulfan) حيث أنها غير محدثة للتشوه في الإنسان عند الجرعة التي تشفى المرض وعلى العكس فهي محدثة للتشوه عند الجرعات التي تستخدم وتسبب الإجهاض . ومثال آخر هو أقراص الأسبرين التي تسبب التشوه في الفئران الكبيرة عند جرعة ٣٥٠ ملج/كج وهذه الجرعة نادرا ما يصل إليها الإنسان.

• التوقيت (Timing) :

عند تعرض حيوانات التجارب لمواد مشكوك في إحداثها للتشوه في وقت محدد فإنها تحدث مظاهر شاذة فمادة دايفينيل هيدانتوين (Diphenyl hydantoin) تحدث إنشقاق في سقف الحلق في القفاز الصغيرة لو أعطيت في المدة من ١١-١٣ يوم من حدوث الحمل بينما الجرعات المتعطاء يوميا عن طريق الفم أثناء فترة الحمل كلها لا تحدثه ويرجع السبب إلى تحسن إيض هذه المادة نتيجة الحث الذاتي لإلتريمات الميكروسومات الكبدية على إيضها.

• الأيض : التمثيل (Metabolism) :

قد يختلف الحيوان الحامل عن الإنسان في إيض العقاقير بالإضافة إلى اختلافهم في معدل هذا الإيض فإذا كانت المادة التي تحدث التشوه هي ناتج الإيض فإن كلا النوعين يمكن أن ينتهي تمثيله الغذائي بنواتج مختلفة كذلك فإن معدل التمثيل الغذائي أو الإيض ونقطة الاتزان له تعمل على التحكم في تركيز ناتج التمثيل الغذائي لنقله إلى المشيمة في أي وقت وعندما تكون المادة هي نفسها التي تحدث التشوه فإن معدل الإيض أو التمثيل الغذائي يصبح ذو أهمية كبيرة حيث أن كمية المادة المتاحة وعند نفس الجرعة تكون أقل بكثير في الكائن الحي ذو معدل الإيض السريع عنه في حيوان آخر ذو معدل تمثيل غذائي أو إيض بعلو .

الباب التاسع

السموم والملوثات البيئية المسرطنة

وتكوين السرطانات (التسرطن)

عرف في تاريخ الإنسانية عديد من الأمراض التي تسبب الخوف والرعب منها ففي العصور الأولى ظهر مرض البرص المزمن الوبائي (Leprosy) ومعد يسبب عن بكتريا *Mycobacterium leprosy* وأعراضه تكوين عقد أو تقرحات بالإضافة لتشوهات وإضطراب في الإحساس ثم ظهر الطاعون (Plague) في العصور الوسطى وعرف تحت اسم الموت الأسود بينما في القرن التاسع عشر كان السبب الأساسي للمرض في الإنسان هو إنتشار المل وبحلول القرن العشرين والتقدم العلمي الكبير وخاصة في جلم البكتريا والصحة العامة ومنتجات العقاقير الجديدة إنخفضت الإصابة بكثير من الأمراض ويمكن القول بإختفاء معظمها . أما مرض السرطان فربما يرجع تواجده لزمان بعيد حيث نشأت الكائنات الحية عيدة الخلايا فأثبت علماء الحفريات وجود الأورام في عظام الديناصورات وعرف قنماء المصريين بوجود السرطان في الإنسان حيث أثبتوا على ورق البردي باللغة الهيروغليفية وجود الأورام الإكلينيكية وأكد ذلك تشريح الموميات .

وقد ظهر أول وصف عن أنواع الأورام في القرن الرابع قبل الميلاد بواسطة Hippocrates الذي استعمل إصطلاح ورم غدي (Carcinoma) ليدل على وجود ورم ينتشر ويقتل المريض وأقترح أنه يتسبب عن مادة صفراء الشديدة السواد (Black bile) تنتج كما ظن من الطحال والمعدة (وليس بواسطة الكبد كما هو معروف الآن) وقد أستم هذا الإصطلاح إلى ما يقرب من ٢٠٠ سنة حتى ظهر العالم Galen في القرن الأول قبل الميلاد وبدأ يميز بين الأورام الطبيعية مثل تكوين الثدي في الإناث في سن المراهقة وبين الأورام الأخرى التي تتعدى الظروف الطبيعية مثل التئام العظام المكسورة أو الشروخ بالإضافة لوصفة تلك الأورام الغير طبيعية على أنها نموات عضوائية في الأنسجة ولقد دامت الآراء الطبية للعالمين لمدة قرون حتى أصبح تفهم ومعرفة مرض السرطان وإنتشاره بكثرة في القرن التاسع عشر نظراً للدراسة المستفيضة لعلمي التشريح والأنسجة حيث أكد Bichat وبعده Muller نظرية Galen وإقتراضا نشأته من التكوين العارض للنسيج فكان هذا مشجعاً للعالم Pasteur الذي إقترح نظريته بأن كل خلية تنشأ من خلية أخرى (Omnis cellula ex cellula) . أما العالم Virchow فأوضح العلاقة بين الإصابة المزمنة وحدوث السرطان بالإضافة إلى التقدم العلمي في هذا القرن حيث ظهرت ثلاثة نظريات عن كيفية نشوء مرض السرطان :

• نظرية الإثارة (Irritation theory) :

نشأت هذه النظرية عند اكتشاف أن الإثارة (Irritation) بواسطة المركبات الكيميائية الغير منقاة أو عند التعرض للإشعاع هما السبب وراء حدوث السرطان حيث أكد وجود تقرحات معينة في بعض أنواع السرطان.

• النظرية الجنينية (Embryonic theory) :

أعتمدت هذه النظرية على الجدل القائم بأن في بعض الحالات النادرة قد تؤدي علامات الولادة : الشامات : الوحمة (Birthmarks) إلى حدوث السرطان وأن الأورام الجنينية والمسام (Teratomas) قد تحدث في البالغين أيضاً .

• نظرية المتطفلات (Parasitic theory) :

نشأت هذه النظرية في عهد باسٲور Pasteur فقد حدث تقدم كبير في فهم الأمراض المعدية ومسبباتها وكان من الطبيعي إتجاه بعض العلماء إلى محاولة معرفة سبب حدوث السرطان فأقترح Dove نظريته التي تشير إلى أن بكتريا *Aficrococcus meoformans* هي المسؤولة عن حدوث السرطان بعدما تمكن من عزلها من عدة أنواع من السرطان .

وجدير بالذكر أن أولى الملاحظات التي سجلت عن إصابة الإنسان بالسرطان ترجع إلى القرن الثامن عشر والتاسع عشر حيث لاحظ John Hill سنة ١٧٦١ زيادة الإصابة بسرطان الأنف في الأفراد الذين يتعاملون النشوق بينما أكد Sir Percival pott عام ١٧٧٥ إصابة الأفراد الذين يقومون بتنظيف المداخل بمرض السرطان لتعرضهم السطحي لسناج وقطران الفحم .

ومضى ما يقرب من قرن ونصف حتى أكد Yamagata & Ishikawa ١٩١٨ ما أشار إليه Pott سابقا من أن الاستخدام السطحي المتكرر لقطران الفحم الذي وضعه على آذن الأرانب قد أحدث أوراما جلدية سرطانية وكانت أول تأكيد لحدوث السرطان في الحيوان وبعد بضعة سنوات أستطاع Kennaway بالإشتراك مع Hieger تصنيع مركب ambivalence [ط] الذي أحدث سرطان جلدي في الفئران الصغيرة .

وقبل نهاية القرن التاسع وجد Rein ١٨٩٥ حالات متزايدة من سرطان المثانة في العمال المتعاملين مع صبغات الأنيلين ثم تبعه بثلاث سنوات

Leichtenstern ونظريته التي تشير إلى أن سرطان المثانة كان سببه مادة (2- naphthyl amine).

وقد تعرف كل من Cook, Hewitt & Hieger على مادة Benzo (a) pyrene كمادة مسرطنة تستخرج من قطران الفحم بالإضافة إلى نجاح Yoshida في نفس السنة لأحداث السرطان داخلها في الفئران الكبيرة عند إعطائها عن طريق الفم مادة (Ortho-amino azotoluene).

وتم التعرف على بعض المواد المسرطنة قبل بدء الحرب العالمية الثانية وبإنتهائها ثم التعرف على الميكانيكية التي يتم بها حدوث السرطان (Berenblum, shubik, Rous & Mottram) الذين ميزوا بين الإثارة والتقدم في تكوين سرطان الجلد. ويعتبر القرن العشرين فاتحة المعرفة الحقيقية للأسباب الرئيسية وراء حدوث السرطان والمواد الكيميائية المسرطنة بالإضافة إلى الإشعاع.

عملية أَسْرَطَن (Carcinogenesis)

هي عملية التطور المتعدد للورم السرطاني بدء من طور الإستئصال (Initiation phase) يعقبه طور تعزيز أو ترقى المرض (Promotion phase) ومنتهيا بالطور المتقدم للمرض (Progression phase) وحقيقة الأمر فإن الأَطوار المتعددة لحدوثه غير معروفة بالدقة وبالضبط ولكن يمكن تلخيص الخطوات التي تؤدي إلى حدوثه فيما يلي :

- ١-التحول الحيوي لمادة قبل مسرطنة (Pro-Carcinogenic) لحمض ديزوكسي نيوكليك نشط
- ٢-خطوة الإثارة من خلال الارتباط التماهي مع حمض ديزوكسي نيوكليك
- ٣-ثبات الطفرة في حمض ديزوكسي نيوكليك وتسمى بخطوة الإثارة أيضا
- ٤-ظهور الطفرة وتعزيزها (Promotion) مع تغيير الوظيفة الخلوية.
- ٥-تكوين ونمو الورم وتعزيزه (Promotion) فيكون واضحا إكلينيكيًا وباثولوجيًا
- ٦-نمو الورم وتقدمه (Progression) في الكم والكيف وتحوله لورم خبيث
- ٧-انتشار الخلايا المتكونة لأجزاء أخرى من الجسم فتتوأم أورام ثانوية .

١- الإستهلال (Initiation) :

١-١- عملية التأثير السام للجين (Genotoxic Process) :

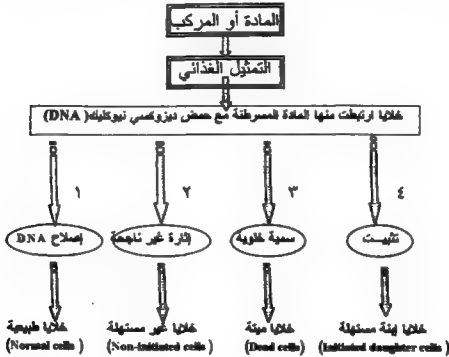
يحدث الإستهلال على مستوى حمض ديزوكسي نيوكليك وتسمى المادة المسرطنة المؤثرة على الجين بالمادة المستهلة أو البادئة (Initiator) وتعمل على تغيير معلومات الجين بالخلايا فتترب الخلايا بطريقة أو أخرى من التحكم الطبيعي في إنقسام الخلية وتسلك إنقساماً خلوياً عشوائياً لحد ما . وينتج التأثير السام للجين نتيجة تفاعل المادة المسرطنة مع الجزئيات الكبيرة كحمض ريبو نيوكليك والبروتينات والدهون وتكون مهمة في وقت متأخر من حدوث السرطان (والتي تكون المجموعة الفردية من الكروموسومات وما عليها من جينات (Genome)) إلا أن السهدف الأساسي للمسرطنات هو حمض ديزوكسي نيوكليك في الخلية والدليل على ذلك أن معظم المواد المسرطنة مواد مطفرة أيضاً حيث تعمل المسرطنات (الكيمائية والبيولوجية) والإشعاع على تغيير في حمض ديزوكسي نيوكليك . وتعتبر الكيمائيات المسرطنة أهم المركبات التي درس تأثيرها في أحداث السرطان فمعظمها نشطة في خطوات متتابعة أثناء عملية التمثيل الغذائي مودية إلى تكوين الإكتروفيلات نشطة (Electrophiles) تنتهي بحدوث السرطان (أسس علم السموم للمؤلف) . والمراكز المحبة للإكترونات ترتبط اشتراكاً مع مواقع نيوكليوفيلية (Nucleophilic) محبة للشحنة الموجبة للجزئيات الكبيرة في الخلايا بما في ذلك حمض ديزوكسي نيوكليك وقد تتطور في أربعة إتجاهات :

- الإصلاح (Repair) : حيث تحدث ميكانيكات تعمل على قطع هذا الضرر فينكمش حمض ديزوكسي نيوكليك ويستطيع الحمض إحلال هذا الجزء المنكمش بأخر سليم نتيجة لكسر الروابط الإشتراكية وترجع الخلايا لطبيعتها.
- قد يحدث أن تستمر الروابط الإشتراكية ولكن في مواقع على الحمض غير مهمة لإثارة تكون الورم .
- قد تكون المركبات المسرطنة سامة بالنسبة للخلايا فتحدث إثارة بها إلا أنها تموت ولا تتم أثارتها حتى النهاية
- لو قد تتكون الإثارة في الخلايا الإبنه التي تتبع ترسيخ الرابطة الإشتراكية في حمض ديزوكسي نيوكليك .

١-٢-١- الإستهلال بواسطة المركبات الكيميائية المسرطنة :

١-٢-١- التمثيل الغذائي :

تعتبر معظم المركبات المسرطنة مواد قبل محدثة للسرطان (Pro-Carcinogens) وعطية لأبد من تنشيطها داخل الجسم عن طريق عمليات التمثيل الغذائي فتصل في النهاية لمادة مسرطنة ويتطلب التمثيل الغذائي إنزيمات سائدة داخل الجسم وحيث أن التفاعلات السائدة في الطور الأول والثاني تعتبر لحد ما معقدة لذا نجد أن المادة المسرطنة تسلك عدة تغيرات حيوية كندخلها في بعض مكونات مكان ما بالجسم فتحولها لمادة غير نشطة بينما تفاعل لاحق بمكان آخر بالجسم يحولها لمادة نشطة مسرطنة وتعرف هذه العملية بإعادة التنشيط (Reactivation) ، شكل رقم (١-٩) والذي يبين التتابع الممكن حدوثه بالخلاية الناتجة منها بعد ارتباط المادة المسرطنة مع الحمض .



شكل رقم (١-٩) : التتابع الخلوي بعد ارتباط المادة المسرطنة بالحمض

العوامل المؤثرة على التمثيل الغذائي للمركب المسرطن Factors Influencing the Metabolism of a Carcinogen

١- التغير في عمليات التمثيل الغذائي (Altered Metabolism):
يتحكم في عملية تنشيط أو عدم تنشيط أو إعادة تنشيط المادة المسرطنة عدة عوامل وتتوقف النتيجة النهائية على إمتزاج تفاعلات هذه العوامل وأهمها :

- التحفيز الإنزيمي (Enzyme Induction) هو زيادة كمية الإنزيم بالطور الأول والثاني لتخليق البروتين الذي يعقب تعرض الكائن للمادة الكيميائية المحفزة وقد ينتج عنها زيادة أو نقص للتكوين النهائي للمادة المسرطنة .
- التنشيط الإنزيمي فتؤدي عادة لإختفاض التنشيط الأيضي .
- التخلص من نواتج التمثيل الغذائي حيث يقوم الجلوتاثيون وبعض الأنزيمات مثل (Superoxide dismutase : SOD) بعملية هدم وإزالة السمية (Detoxifying) لنواتج التمثيل النشطة .
- هذا بالإضافة إلى العمر والجنس والحالة الغذائية ومكوناتها .
- الضغوط التي تقع على الكائن الحي .

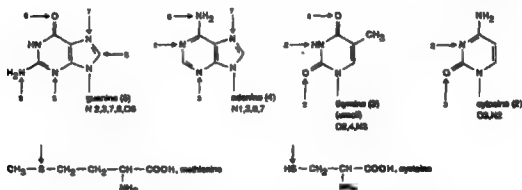
٢- التخصص العضوي والفروق بين الأنواع (Organ specificity & species differences)

يختلف نشاط وتخصص مادة التفاعل في أنزيمات الطور الأول والثاني من عضو لعضو ومن فرد لآخر ومن نوع لآخر وتبعاً لهذه الإختلافات نجد تنوع قوة تأثير المواد المسرطنة في العضو وفي الفرد والنوع . وعليه فليكن وجود أنواع مختلفة من شبيهات الإنزيم (Isozymes) ومدى حساسيتهم للعوامل السابقة يصبح من المستحيل تقريباً إستخدام الأبحاث خارج الجسم (In-vitro) للتنبأ بما يحدث من تأثير داخل الجسم (In-vivo).

ب- الأرتباط التساهمي (Covalent binding):
غالباً ما تكون المادة المسرطنة المكتوبة في النهاية إلكتروفيلية (Electrophile) وترتبط اشتراكياً مع مجموع نيوكليوفيلية (Nucleophilic) فهي

الخلية وهذه المواد تكون جزيئات شحجة نسبيا في الإلكترونات (خاصة الكربون يايه النيتروجين) فإذا نقص منها إلكترون تسمى بالشقوق (Radical) وتسمى في حين نقص زوج من الإلكترونات بالكاتيون (Cation) وتكون مثل هذه الجزيئات المحبة للإلكترون إرتباط اشتراكي مع الجزيئات الكبيرة بالخلية والغنية في المواقع النيوكليوفيلية (الكبريت والنيتروجين والأكسجين) فإذا حدث ذلك إختياريا على مستوى المادة الوراثية فلن إستهال تكوين السرطان قد تحدث .

ويوجد بالخلايا الحية عديد من مواقع الإرتباط النيوكليوفيلية فالماء أكث شيوعا في كونه نيوكليوفيلي ويكون حالة هامة من عدم التنشيط كما يحتوى البروتين في تكوينه على مجاميع نيوكليوفيلية كمجاميع الثيول في باقي جزيئات حمض السيستئين (Cysteine) كذلك أصول الأحماض النووية فالجوانين عند المواقع O_6 ، N_7 ، N_3 ، N_2 ، C_8 ومواقع قاعدة الثييمين و اليوراسيل هي O_2 ، O_4 ، N_3 بينما في السيتوسين (Cytosine) تكون هذه المواقع عند O_2 ، N_2 .



جـ مواقع الإرتباط الخارج في أصول حمض ديزوكسي نيوكليك
(Critical DNA binding Sites in the DNA bases)
يعتبر حمض ديزوكسي نيوكليك هدفا أساسيا لفعل المركبات الكيميائية المسرطنة ويعتقد أن الإرتباط الاشتراكي لنواتج التمثيل الغذائي المحبة للإلكترون (تحمل شحنة موجبة (Electrophilic)) للمواد المسرطنة مع مجاميع نيوكليوفيلية محبة للثوة (تحمل شحنة سالبة (Nucleophilic)) في الحمض تلعب دورا أساسيا في التحفيز أو الحث هذا بالإضافة إلى الاعتقاد أيضا

بوجود مواقع للارتباط خاصة على النيوكليدات (Nucleotides) في الحمض تعتبر أيضا هامة في نجاح عملية التحفيز والحث وما يثبت هذا الإعتقاد الدراسات المعيدة التي أجريت على ألكلة الأحماض النووية بمركبات ن-نيتروز (N-nitrose) مثل ن-ألكيل-ن-نيتروز يوريا (N-alkyl-N-nitrose urea) و داي ألكيل نيتروز أمين (Dialkyl nitrosamine) .

وبالرغم من أن المواد المحبة للكترولونات ترتبط بسهولة على موقع N_7 بالجوانين لكن لا توجد علاقة بين هذا التكوين وأحداث الأورام وعلى العكس من ذلك فإن ألكلة الموقع O_6 على الجوانين يلعب دورا هاما في التحفيز لأحداث السرطان وكلما زادت ألكلة O_6 وقلت ألكلة N_7 إزدادت قوة تكوين السرطان بمركب ن-نيتروز والسبب هو أن ألكلة O_6 في الجوانين يحدث لها تشفير خاطئ بواسطة أنزيم (DNA polymerase) منتجا إستبدال في تزاوج الأصول (Base Pair) وهذا لا يحدث في حالة ألكلة N_7 في الجوانين .

وفي التجارب العملية يحدث نفس الشيء بالنسبة لمواقع الارتباط المحبة للإلكترون بالأحماض النووية فمثلا كل من O_6 المولدة في الجوانين و O_8 المولدة في الثايمين يحدث لهم تشفير خاطئ بواسطة الأنزيم (DNA polymerase) بينما لا يحدث هذا بعد حدوث الميثلة (methylation) لكل من الجوانين والأدينين على المواقع ٧،٢،١ وفي الثايمين على موقع الأوكسجين ٢ (O_2) أما في الجسم (In-vivo) فلا بد أن نضع في الإعتبار الظروف والعوامل الأخرى مثل القدرة على إصلاح الحمض فهذه العملية هي التي تحدد التخصص العضوي للأورام حيث توجد أعضاء يكون لها القدرة على منع تراكم الحمض ذو الموقع O_6 المولدة للجوانين بينما توجد أعضاء وأنسجة أخرى لا تستطيع منع تراكم الحمض المولدة في الموقع O_6 للجوانين .

وتأثير الارتباط الاشتراكي مع الحمض يتوقف أيضا على المركب المسرطن نفسه فنجد أن عملية الميثلة للموقع O_6 على الجوانين تؤدي لتشفير خاطئ للجوانين وعلو ينتسخ الجوانين كانه أدنين بينما لو ارتبط المركب (Benzo[a] Pyrene) مع الجوانين فإن الأخير ينتسخ كالميتوسين أو الثايميدين . كذلك فإن ألكلة الحمض قد تغير من التحكم في الفعل الوراثي به علاوة على أن المادة المسرطنة قد تتدخل مع أنزيم (DNA Polymerase) مما قد يؤدي خطأ تشفير أصول الحمض.

د- مواقع الإرتباط الحرجة بالحمض في المادة الوراثية

(Critical DNA binding Sites in the genome)

قد يؤدي إتسكاش (Adduct) الحمض إلى حدوث الضرر في التكوين الوراثي بالإنسان محدثاً طفرات (Point mutations) أو حذف في الكروموسوم أو وضعة في غير مكانه فإذا ما حدث التغيرات الوراثية فسي أجزء غير مهمة نسبياً فإن التأثير (الضرر) يكون بسيطاً أما إذا حدثت في جينات مسؤولة عن نمو الخلية وتميزها فهذا قد يحدث تغيير في الخلية وتسمى بالجينات الحرجة (Oncogenes).

١-٢-١- الإستهلال بالمسرطنات الطبيعية (Initiation by physical carcinogens) :

١-٢-١- الإشعاع (Radiation) :

ينقسم الإشعاع إلى :

= إشعاع متأين (Ionizing radiation) : يتسبب عن جزيئات ألفا وبيتا والنيوترونات بالإضافة إلى الموجات الكهرومغناطيسية بما في ذلك أشعة إكس وأشعة جاما وكلها تسبب أورام لتأثيرها السام على الجينات (Genotoxic effect) لصفاتها المتأينة فعندما تتساقط الطاقة تتكون شقوق حرة وأيونات أو جزيئات مثارة (Excited) تكون نتيجتها حدوث طفرات وكسور بالكروموسومات بالإضافة لحدوث سرطان في الدم : لوكيميا (Leukemia) والتأثير على إفراز هرمون غدة الثيموس (Thymus) جدول رقم (١-٩) .

جدول رقم (١-٩): أنواع السرطان الناتجة عن مصادر إشعاع مختلفة:

مصدر الإشعاع	السرطان
الراديو (^{226}Ra)	العظام
الثوريوتراست (^{228}Th)	الكبد والأوعية الدموية
اليود (^{131}I)	الغدة الدرقية
لشعة اكس	الجلد

= إشعاع غير متأين (Non - Ionizing radiation) كالاشعة فوق البنفسجية (Ultra Violet : UV) والضوء فتواجده المنتشر يعتبر جزء مكون للأشعة الشمس . وعصوماً فطول الموجات بين ٢٨٠ - ٣٢٠ نانوميتر تعتبر

ضارة لتأثيرها على الحمض وتستطيع الأشعة فوق البنفسجية أحداث
شذوذ (Aberration) في الحمض .

١-٢-٢- الأسبستوس (Asbestos) :

تشكل شكل وأبعاد جزيئات الأسبستوس العوامل الأساسية في كونه مادة
مسرطنة ويمتلكه الألياف الزجاجية حيث يكون لها نفس الأبعاد ولكن أقل في
تأثيرها المسرطن .

ويؤدي التعرض المزمّن لمادة الأسبستوس لزيادة فرصة تكوين مسوطان
الرئة وخاصة في الخلايا الملتحمة (Phagocytes) ويطلق عليها أورام الخلايا
الملتحمة في الغشاء البريتوني والبلوري (Mesothelioma) .
أما التعرض الطبيعي أو المعتاد له لا يعتبر عام على المستوى الوراثي
وإنما قد يكون مسببا للسرطان عن طريق خفض مناعة الكائن .

١-٢-٣- تفاعلات الأجسام الغريبة (Foreign - body reactions) :

يؤدي وضع البلمرات كالبلاستيك تحت جلد الفئران الكبيرة إلى حدوث
السرطان بعد فترة حضنة طويلة . وليس للتركيب الكيماوي أهمية كبيرة
حيث أن المواد المعدنية تحدث نفس التأثير ولكن المهم هو الشكل والسطح
الخارجي للمادة فالمواد الناعمة أكثر تأثيراً من المواد الخشنة أو المواد
المتقبة والأقراص السميكة أكثر تأثيراً في الإستهلال وأحداث السرطان
بالمقارنة بالأقراص الرقيقة علماً بأن تأثيرها على التكوين الوراثي غير
معروف وإن الإستهلال لا ينتج عن تفاعل هذه المواد مع الجسم إنما يكون
نتيجة التعزيز (Promotion) المستمر في الإستهلال الذاتي أو من مواد أخرى
مسرطنة أو عن طريق تكوين للشقوق الحرة المحدثه لضرر في حمض أو قد
تنشأ طفرات أثناء حث الخلية على التميز نتيجة لعدم التكرار الصحيح في
الحمض أو ربما الإقتراضات الثلاثة مجتمعة .

١-٢-٤- الإستهلال المزمنة (Chronic Irritation) :

قد تكون الالتهابات المزمنة عامل يؤدي لتكوين السرطان عن طريق ما
يشابه تفاعلات المواد الصلبة (Solid - state reactions) كما بسرطان الشفة
السفلي في الأفراد الذين يخفون البابيب .

وكل ما يهيج الجلد تعد معززات (Promoters) لحدوث السرطان عند التعرض لمواد مسرطنة أي أن المواد الطبيعية المسرطنة تؤثر عن طريق خفض المناعة (Epigenic) عقب التعرض لجرعات مواد مسرطنة أخرى .

١-٣-٣ - الإستهلال عن طريق المواد البيولوجية للمسرطنة (Initiation by biological carcinogens)

تعيش الكائنات البيولوجية المسرطنة بمستعمرات وتصيب الإنسان والحيوان بالسرطان وتشمل الفيروسات والبكتريا والفطر والديدان المتطفلة داخليا ويعتبر الفيروس أكثرها أهمية لتأثيره المسرطن المباشر . وترجع أهمية البكتريا لتكوينها مواد مسرطنة كالنيتروزأمينات بينما قلما أن يعقب إصابة القطريات سرطان وتواجد في الغذاء وتلوثه بنواتج المسرطنة .

١-٣-٤ - المتطفلات الداخلية (Endo parasites) :

أكتشف Fibiger أورام في الخلايا الطلائية للجهاز الهضمي بالفئران الكبيرة المصابة بالديدان الأسطوانية من جنس *Spirotera* حيث تتغذى الصرصار كمائل وسطى بينما تعيش عند البلوغ في معدة الفئران الكبيرة وقد نجح العالم في أحداث الأورام عند إستخدام الديدان وأصابتها للفئران معالما وعطية سميت بالديدان المسرطنة وثبت فيما بعد أن هذه الديدان ليست عاملا لإحداثها بل كان السبب غذاء الفئران ينقصه فيتامين أ فزادت عدد الخلايا: فرط الإستسماخ (Hyperplasia) بالإضافة لحدوث تنسج: ميتا بلاسيا Metaplasia (تبدل مباشر من شكل نسيجي لآخر) في جدار المعدة وهما المسئولان عن حدوث أضرار المعدة . كذلك توجد أنواع أخرى من الديدان تعمل أحداث بعض أنواع السرطانات فديدان *Schistosoma haematobium* تسبب حدوث التهابات مزمنة بالمسالك البولية وبإصابتها بالبكتريا فأنها تحول مركبات الأمين الموجودة إلى نيتروز أمين مسرطنة .

١-٣-٥ - البكتريا (Bacteria) :

تنتج البكتريا وجود أماكن ملائمة لنموها في الجسم (كالمثانة بعد إصابتها بديدان *Schistosoma haematobium*) وسرطان ما تنمو وتكون مستعمرات تقوم بتصنيع بعض المواد كالنيتروزأمينات التي قد تصبح ملائمة لتنشيط حدوث السرطان في الجسم .

١-٣-٣- الفيروسات المسرطنة (Carcinogenic Viruses):

بعض الفيروسات تسبب سرطان بعض الأعضاء وفي نوع أو أكثر من الحيوانات وميكانيكية تكوينه غير معروفة بالضبط بالرغم من وجود بعض الدراسات كالتى أجريت على فيروس أورام حمض الريبونوكليك والمسماء (Retroviruses) تشير إلى تهديد الطريق لفهم هذه الميكانيكية فقد أوضحت إحتواء هذه الفيروسات على جين الورم (Oncogene) والذي إكتسبته من خلال إرتباط المادة الوراثية (Genome) للفيروس مع تلك الخلوية ومثل هذه الجينات تكسب الفيروسات شراسة مرضية لإحداث السرطان في حديثي الولادة بالإضافة إلى أن هذه الجينات تكون قادرة على إحداث التحولات الخلوية خارج الجسم (In-vitro) .

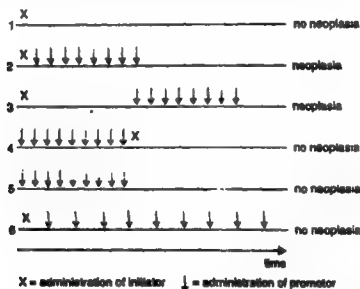
فالخلايا الطبيعية بما فيها خلايا الإنسان تحتوى عادة على جينات مشابهة لحد كبير مع جينات الورم بالفيروس والتي غالباً ما تعبر عن نفسها بمستوى قليل جداً فإذا ارتفع مستوي تواجدها عبرت عن نفسها بشدة فيؤدي ذلك إلى حدوث تحولات بنفس هذه الشدة .

وحدثاً أتجه الإهتمام لفيروسات (HumanT-cell Lymphotropic : HTLV) المرتفعة النشاط والحيوية والتي ينتمي إليها واحد أو أكثر من الفيروسات حيث يكون نظام المناعة الخلوية معرضاً لهجومها وهما يؤدي بدوره إلى نقص المناعة كمرض الإيدز ويؤدي أيضاً إلى حدوث أورام تشمل خلايا ت حيث أعيد تسمية هذا الفيروس إلى (HIV1&2) ويطلق على هذه المجموعة من الفيروسات النشطة والمسببة للأمراض المزمنة السريعة الإنتشار (Lentivirinae) وقد لوحظ أصابه مرضى الإيدز بالأورام السرطانية والمسماء بأسم (Kaposi sarcoma) وهو نادر الحدوث ومع هذا فقد يصاب به مرضى زراعة الكلى ومرض ورم الليمف (Lymphoma) .

مرحلة نمو الورم وتعزيزه :التغلب المتعاقب (Promotion : The epigenetic Process)

يعد المركب المشجع لحدوث السرطان هو المادة التي على المدى الطويل والتعرض المستمر يزيد الحث على أحداث السرطان وذلك بعد أن يكون الكائن الحي قد تعرض للمادة لبادئه فعلاً (Initiator) فلقد أطلق هذا

الإصلاح بعد دراسات مستفيضة عن فترة حضانة مرض السرطان وبعد تعرض حيوانات التجارب لجرعات من الباديء للمرض وقد توصل الباحثان Berenblum & Shubik في الأربعينات للنتائج التالية حيث أفادا أن التعرض لجرعة واحدة فقط من الباديء لا تسبب حدوث السرطان في خلال مدة محددة كما يبين الخط الأول شكل رقم (٩-٢) أما إذا تلي التعرض لها جرعات متكررة من الباديء فإن السرطان يتكون في المدة المحددة للتجربة كما يبين الخط الثاني هذا بالإضافة إلى حدوث سرطان الجلد حتى ولو مضى وقت ما بين التعرض للباديء والتخلق المتعاقب (Promotor) كما بالخط الثالث ولا يحدث أي تأثير لو أستعمل (Promotor) فقط كما بالخط الخامس و حتى ولو أستعمل قبل الباديء كما بالخط الرابع بالإضافة إلى عدم قدرته على الحث في تكوين السرطان إذا أستخدم على فترات طويلة متباعدة كما بالخط السادس إلا إذا كان (Promotor) له صفات الباديء: المبادرة (Initiation).



شكل رقم (٩-٢) دراسات المبادرة-التقدم على الفئران

وعموماً يمكن رؤية تغيرات كثيرة بواسطة الميكروسكوب الضوئي وتسمى بالتهاب ما قبل حدوث السرطان (Pre-neoplastic lesions).

وكثير من المواد المشجعة لحدوث السرطان في الكبد تكون عبارة عن مواد مؤثرة على الإنزيمات وفصلها وعلى العكس من ذلك فأحياناً تكون مواد مضادة للمسرطنات. إذا أعطيت مع أو قبل التعرض للمادة المسرطنة مباشرة أما إذا أعطيت بعد التعرض للباديء فتقوم بالحث على إنتاج السرطان ويمكن معرفة ذلك من العدد المتزايد من الفجوات (Islets) في خلايا ما قبل حدوث الأورام وليس من السهل تمييز مثل هذه الفجوات أو البؤرات المتكونة باستخدام صبغات الهستولوجي وإنما هناك طرق كيميائية هستولوجية يمكن بواسطتها التعرف على هذه البؤرات بسهولة حيث نجد أنها تختلف إختلافاً مميزاً عما يحيط بها من خلايا الكبد الأخرى فيما عدا ذلك يكون من الصعب ملاحظتها أو تمييزها عن الخلايا الطبيعية وعليه فمن الأصح الإشارة إلى هذه الفجوات أو البؤرات بأنها للتهاب ما قبل السرطان (Pre-neoplastic) وليست التهابات ورمية حميدة (Benign neoplastic) حيث أن الإصطلاح الأخير يتصف بالتمييز الواضح عن الخلايا المجاورة والمحيطة.

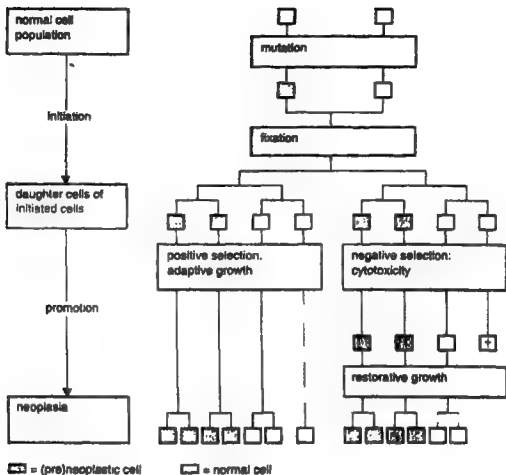
وعند التعرض للمركب البادئ (المحث) والذي يعقبه مباشرة التعرض للمادة المعززة المشجعة (Promotor) فقد يؤدي هذا إلى حدوث آلاف من البؤرات أو الفجوات ولكن بعضاً منها فقط هو الذي يتبعه تكوين الأورام (Neoplasia) وهذا يظهر مدى انخفاض كثافة تكوين السرطانات فحصاسية الإنزيمات المختلفة تختلف كلية وتتذبذب مع الوقت وهو ما يفسر غياب التوافق في شكل الأورام (Phenotypical). فتعمل المادة المشجعة على تغيير في التكوين الوراثي للدرجة التي تؤدي إلى ظهور المجموع الخلوي أي تعمل على زيادة أعداد الخلايا الابنة (Daughter cells) أي تحث على الانقسام الخلوي الذي عادة يسلك اتجاهين أما ضغطاً إبتخابياً سلبياً أو ضغطاً إبتخابياً موجباً وهذا يعنى أنها تؤدي مباشرة إلى حث الخلايا على الانقسام وإذا ما إتصفت المادة المسرطنة بالمقدرة على الحث والتشجيع معا يطلق عليها مادة مسرطنة كاملة أما إذا كانت ذات صفات حث فقط ف يطلق عليها مادة مسرطنة غير كاملة (Incomplete carcinogen).

وفي حالة تكرار التعرض للمادة المسرطنة يصبح من الصعب
 بمكان التمييز بين الاستهلاك والتقدم أو التعزيز جدول رقم (٩-١) :

جدول رقم (٩-١) : الفروق بين الاستهلاك والتقدم في أحداث السرطان

نمو الورم وتعزيزه: تخالف متعاقب Promotion	الاستهلاك أو المبادرة Initiation
يمكن إزالته (Removable)	لا يمكن إزالته (Irremovable)
عكس (Reversible)	غير عكسي (Irreversible)
على الأقل يمكن رؤية المجموع الخلوي بالميكروسكوب الضوئي	المجموع الخلوي غير مرئي (Invisible cell population)
ليست لها سمية وراثية ولكنها عاملية تطلق متعاقب (Epigenetic)	ذات سمة وراثية
الانقسام الخلوي يعد آلية أساسية (Key mechanism)	تخليق حمض النيتروجيني نوكلتيك والانقسام الخلوي ضرورة لتثبيتته (Fixation)
يعتمد في ظهورها على الجرعة ولكن ليس قيمة نظرية للحد الحرج	تعتمد في ظهورها على الجرعة ولكن بدون حد حرج

وترتفع حساسية الخلايا لمثل هذه الدرجة من التنبيه (Stimulation)
 بالمقارنة بمجموع الخلايا الطبيعية وهو ما يؤدي بدوره إلى زيادة إختياريته
 في أعداد الخلايا التي تبدأ ويطلق على مثل هذه المواد المشجعة أو المعززة
 إصطلاح (Mitogens) حيث أنهم يحثون على حدوث الانقسام المباشر وتأثيرها
 يكون في نفس الوقت بجرعات غير سامة للخلية وحيث أن الانقسام الخلوي
 هذا قد ينتظر إليه على أنه تكيف للوضع الجديد (Adaptation to a new situation)
 ويسمى التفاعل التوسعي بالنمو التكيفي (Adaptive growth) شكل رقم (٩-٣)



شكل رقم (٩-٣): ضغط الانتخاب الإيجابي والسلبى خلال تقدم ونمو السرطان

وتسلك المادة المشبعة للضغط الانتخابى السالب عن طريق تأثيرها السام على الخلايا ويالتالى موتها وخاصة مجموع الخلايا الطبيعية وتوجد عدة طرق تؤدى إلى مقاومة الخلايا لهذا التسمم فعادة عندما تتعرض الخلية إلى المادة المشبعة تقل مقدرتها على تحويلها إلى نواتج تمثّل سامة كذلك فإن موت الخلايا المعرضة يعقّب تجديد لعملية الانقسام الخلوي وتكون إستجابة الخلايا هذه أسرع من إستجابة الخلايا الطبيعية .

وتحتوي المواد المشجعة (Mitogens) التي تعمل على الزيادة الاختيارية الموجبة في أعداد الخلايا التي شجعت على كل من المركبات الموجودة داخل وخارج جسم الكائن الحي فالهرمونات هي مواد داخلية المنشأ قد يعمل إفرازها على حث إنقسام الخلايا وعليه فكثير من الهرمونات تعتبر مواد مشجعة لنوع معين من السرطانات فمركب برولاكتين (Prolactin) مثلا يعتبر مادة مشجعة لسرطان الغدة الدرقية في حين يعتبر هرمون الإستروجين (Estrogen) مشجع لسرطان الكبد .

أما المواد المشجعة والموجودة خارج الجسم (Exogenous mitogens) فمنها (TPA - 12 - O - tetradecanoylphorbol-13 - acetate) وغيرها من إسترات الفوربول (Phorbol esters) فلها تأثيرات متخصصة أهمها تأثيرها على الانقسام الخلوي أما مادة الفينوباربيتال (Phenobarbital) فتؤدي إلى أحداث سرطان الكبد في الفئران الكبيرة والصغيرة .

وهذه المواد يعتقد أنها تعمل على ربط مستقبلات الخلية (Cell receptors) بطريقة تشبه المتبعة بالهرمون ومن الواضح أن عملية التشجيع هذه لا تؤثر مبدئياً على مواقع السمية والجينات وإنما على مواقع التخلق المتعاقب الثانوية (Epigenetic) .

٢-٣- مرحلة نمو وتقدم المرض (Progression) :

وهي المرحلة التي تلي مرحلتي الإستهلال والحث أو التعزيز أو التشجيع (Initiation and Promotion) وخلالها يمكن إكلينيكي ملاحظة تقدم ونمو الورم والوصول لنهائيه وعادة يكون الورم خبيثاً حيث يسيطر تماماً على عائلته بالهجوم والإنتشار لأماكن مختلفة من الجسم .

وهناك إحتمال كبير لوجود خطوات عديدة غير معروفة حتى الوصول لنهاية هذه المرحلة فيحدث إنتقال أو تغيير من الخلايا الحمودة إلى تلك الخبيثة ويعتقد أنه خلال هذه المرحلة الإنتقالية تتغير الخلايا السرطانية تغييراً هاماً وجذرياً وفي نفس الوقت تلعب خلايا العائل (المريض) دوراً هاماً أيضاً من حيث تفاعله مع مثل هذه الخلايا وخاصة جهازه المناعي الذي لا يمكن إغفال دوره الهام وتكون التغيرات الخلوية مصحوبة عادة بتغيرات

المنين بدون أعراض إكلينيكية قد ينفجر المرض في المرضى الأصحاء ظاهرياً حيث يحدث أحياناً مكون لخلايا الأورام بسبب تنشيط عملية الانقسام أو اضطراب في التوازن بين إنقسام الخلية والتحلل الخلوي (Cytolysis) أو كلاهما معاً فالإنقسام المباشر يمكن التحكم فيه بواسطة الخلايا الملتزمة الكبيرة (Macrophages) وعوامل أخرى مثل تماثل الليمف (Lymphokines) وسوء التغذية أو الهرمونات التي تتحكم في نمو الأنسجة .

و وجه آخر لمرحلة نمو وتقدم المرض هو وجود فجوات في الأورام بالإضافة إلى حدوث الغزو ويتحكم في الفجوات عامل تكون الأوعية (Angiogenesis) ويصحب تكوين الفجوات في الورم غزو الأنسجة المختلفة المحيطة والنسيج الليمفاوي بالإضافة إلى الأوعية الدموية بمساعدة عدد من الأنزيمات مثل أنزيم الكاثيبسين والكولاجينيز (Cathepsin & Collagenase) وأيضاً بواسطة زيادة حركة الخلايا ونتيجة لهذا الغزو ينتقل المرض من مكانه إلى أماكن أخرى مختلفة من الجسم ويسمى هذا الانتقال بالنمو الإبتثاثي للورم (Metastases) وأثناء هذا الإبتثاث عبر الأوعية الليمفاوية تدخل الخلايا السرطانية العقد الليمفاوية الموجودة في نفس المحيط لذا فإن الإستجابة المناعية لهذا المريض تلعب دورها الهام . وفي حالة دخول خلايا السرطان إلى الأوعية الدموية في هيئة تجلطات صغيرة (Emboli) يتحطم معظمها نتيجة تفاعلها مع مكونات الدم في حين عند دخولها في نسيج أو عضو معين تستطيع الحياة ومقاومة تكوين التجلط (Thrombus) وتنقسم الخلايا السرطانية ثانية ويحدث نمو إبتثاثي دقيق (Micrometastases) الذي يستمر في النمو والازدياد في الأنسجة الجديدة التي تغزوها وعليه تتسبب في التوالد أو التزايد (Proliferation) للأوعية الدموية مما يساعد أكثر على زيادة معدل النمو .

٢-٤- العوامل المهيبة (Predisposing Factors) :

إضافة إلى المركبات التي تعمل مباشرة على تكوين السرطانات مثل مواد الحث والتحفيز والمواد التي تعمل خفض المناعة (Immunosuppressive) توجد عوامل أخرى تلعب دورها الهام في تقدم مرض السرطان أهمها :

٢-٤-١- العوامل الوراثية (Genetic factors) :

قطعاً ليس مرض السرطان اختلال وراثي بل هو مرض مكتسب ومسح هذا فهناك عوامل وراثية تهيئ لزيادة فرصة تكوين السرطان فبعض الحالات النادرة من الاختلال الوراثي ذات علاقة وثيقة بفرط إزداد الحساسية لحدوث ورم معين منها السيادة الجسدية الذاتية (Autosomal dominant) مثل مرض النموات المتعددة بالقولون (Polyposis) وهو مرض عائلي وراثي حيث تظهر نموات (Polyps) في الأمعاء الغليظة قبل أن يصل المريض إلى سن الثلاثين وبالرغم من أن هذه النماوات تكون حميدة إلا أنها تتحول فيما بعد إلى خبيثة وجحوظ العين (Retina : Retinoblastoma) يحدث في عيون الأطفال ومن سميات هذا الاختلال السائد أنه غالباً ما يحدث في سن مبكرة وحدوثه عادة يكون ثلاثياً وثنائياً .

٢-٤-٢- العوامل الغذائية (Dietary factors) :

أقل قدر من السرعات التي يأخذها الحيوان تؤثر تأثيراً ملحوظاً في تطور السرطان فوجد أن حبوب أورام الجلد بواسطة مادة دايبينز أنتراسين (Dibenz (a)anthracene) أو تخفض بشدة لحدوث التلقائي لأورام الغدد اللبنية في الفيران الصغيرة هذا بالإضافة إلى المحتوى البروتيني في الغذاء قد يلعب دوراً هاماً في حدوث السرطان كما هو الحال أيضاً مع بعض المواد الغذائية فالغذاء الفقير في مادة الكولين (Choline) والفقير في الدهون يشجع تكوين أورام الكبد في الفيران الكبيرة قد أثبتت التجارب على هذه الحيوانات أن الغذاء المقدم لها والمحتوي على كمية مرتفعة من الدهون أدت إلى تكوين السرطان في الغدد اللبنية إذا أعطيت الفيران مادة دايبينز أنتراسين (Dimethylbenzo (a) anthracene) .

والفيتامينات أيضاً وخاصة فيتامين أ ، هـ لهما دورهما المثبط لتكوين السرطانات في حيوانات التجارب كذلك العناصر المتأخرة مثل السيلينيوم والزنك قد تثبط تكوين السرطان في حيوانات التجارب بينما النقص فيهما قد تسرع من تكوين الأمراض الفيتامينات المضادة للأكسدة (Antioxidative) مثل فيتامين هـ تثبط أثناء مرحلة الاستهلال فتعمل على إلتهايم نواتج تفاعلات التمثيل الغذائي وبالمثل فيتامين أ فتشابهه يمتد إلى

جميع المراحل من الإستهلال إلى نمو وتقدم المرض ولكن الميكانيكية المتبعة غير معروفة . فالسيلينيوم مكون أساسي في أنزيم (Glutathione peroxidase) والنقص في هذا العنصر النادر يؤدي إلى خفض أو إزالة الحماية ضد نواتج الأكسدة الفوقية للليبيدات (Lipid peroxidation) مثل هيدرو بيروكسيدات الليبيدات (Lipid hydroperoxides) . كما توجد بعض المحتويات الطبيعية في الغذاء لها تأثير مثبط مثل نواتج الإندول (Indole) والفلافونات (Flavones) والمركبات المتشابهة تركيباً معهم والتي تتواجد في بعض النباتات مثل الكرنب والبروكلي والقرنبيط وهي عادة نواتج مثبطة للإنزيم وعليه يحدث تثبيط لتنشيط عملية تكوين السرطان أثناء مرحلة الحث .

٣-الوراثة الجزيئية لتكوين السرطان (Molecular genetics of carcinogenesis)
حيث يتكون جسم الإنسان من حوالي ١٠^{١٤} خلية فلا بد أن يتبع هذا الكم الهائل من الخلايا تجانس بينها مع تناغم محكم لأداء الوظائف المختلفة وفي حالة حدوث السرطان نجد أن الاتصال ما بين الخلايا يضطرب بشدة وأصبح السرطان متواجد بين الخلايا العديدة هذه ولفترة ما كان الاعتقاد السائد بأن حدوث السرطان مرجعه إلى التغيرات الوراثية وفي سنة ١٩٢٩ تعرف العالم Boveri على الدور الهام والمنظم لنمو الخلايا والذي يتحكم فيها نوعان من الجينات هي :

- النوع الأول من جينات الورم (Oncogenes) ولها القدرة على حث النمو وحيث أنها زائدة النشاط فهي تعمل على الإمراع في النمو الخلوي المصحوب بإنخفاض في التمييز .
- النوع الثاني من جينات خمد الورم (Tumor-Suppressor genes) والتي تمنع تكوين الأورام في الخلايا الطبيعية نجد أن هذه الجينات تثبط النمو الخلوي وعند عدم تنشيط مثل هذه الجينات نجدها تؤدي إلى سرعة التزايد (Proliferation) وقد المقدرة على الاتصال بالخلايا المجاورة .

٣-١-جينات الورم (Oncogenes):

عند عزل حمض الديزوكسي نيوكليك من الأنسجة السرطانية وأستخدمت مع فيبروبلاست طبيعية (fibroblasts) في بيئة نجدها تملك مسلكاً مختلف

تماماً بعد مضي فترة من الوقت فبدلاً من أن تنمو بطريقة طبيعية وبأسلوب منظم نجدها تكون مجاميع أو بؤرات تجمعية (foci) نتيجة تحولها بواسطة حمض الديزوكسي نيوكليك السرطاني وإذا تكون قد فقدت القدرة على التحكم في النمو ، وأصبحت خلايا سرطانية ، وليس كل حمض الديزوكسي نيوكليك السرطاني له القدرة على هذا التحول لكن بعض الجينات فقط هي التي تكون لها هذه القدرة وهنا تسمى بالجينات المسرطنة (Oncogenes) .

٣ - ١ - التعرف على فيروس وجينات الورم :

يوجد نوعان من الفيروسات ذات علاقة وثيقة بتطور مرض السرطان في الإنسان حيث تختلف فيروسات حمض الديزوكسي نيوكليك عن بعضها البعض في الحجم الذي يتراوح بين ٥ - ٢٠٠ Kb . وتكون بعض هذه الفيروسات مسئولة عن حدوث مرض السرطان في الإنسان مثل فيروس (Epstein-Barr) وفيروس (Herpes simplex type 2) وفيروس (Papilloma) وفيروس (Hepatitis B) .

أما فيروسات حمض الديزوكسي نيوكليك والتي تعرف باسم (Retroviruses) فهي تتكون من وحدتين كلاهما تحتوي على ما يقرب من ٨٥٠٠ نيكليوتيدات حمض الريبونوكليك بالإضافة إلى حمض الريبو نيوكليك المرسل (tRNA) و ٥٠ جزء من إنزيم (Reverse transcriptase: DNA Polymerase) يوجد مجموعتان من فيروسات حمض الديزوكسي نيوكليك (Retroviruses) : المجموعة الأولى : تتميز بجيناتها المتخصصة في تسلسل يحمل معلومات التحول لهذا تسمى بجينات التمرطن ويطلق عليها أيضاً الفيروسات التي تعمل على التحول العكسي الحاد (Acutely transforming retroviruses) ومن أمثلته (Prototype)

و (Rous Sarcoma) لأورام النجاح .

المجموعة الثانية : تو تعمل على التحول العكسي المزمن ولا تحتوي على جينات التمرطن (Chronically transforming retroviruses) وتؤدي لحدوث السرطان بعد مدة طويلة من فترة الحضنة وعن طريق ميكانيكية غير معروفة (HTLV) .

وبهنا في هذا المجال التعرض لمجموعة الأولى نظراً لأهميتها حيث يتصل الفيروس بغشاء الخلية عن طريق تركيبات معينة (Receptors) وعندما يخترق الخلية يتخلص من غطائه البروتيني فينسب الحامض النووي له ويبدأ في الإزداد إما باستخدام الإنزيمات الموجودة أصلاً في الخلية أو باستخدام الإنزيمات التي يتحكم في تصنيعها المادة الوراثية للفيروس نفسه .

بعد تكوين البروتينات التي تصنع أيضاً تبعاً للشفرة الوراثية للفيروس و تجمع الأحماض النووية والبروتينات ببعضها مكونة فيروسات جديدة وقبل تدخل هذه الفيروسات الجديدة مع مادة العائل الوراثية نجد أن حمض الديزوكسي نيوكليك وحمض الريبونيوكليك بالفيروس يتحولاً أولاً إلى ديزوكسي نيوكليك وهنا فقط يأخذ الإنتساخ موضعة وتأخذ المادة الوراثية للفيروس (Retrovirus) في الإزدواج مكونة خيوط حمض الديزوكسي مزدوجة ثم تهجر إلى النواة وتكثف مع حمض ديزوكسي نيوكليك بالخلية ويسمى إنتساخ الفيروس (Proviral DNA) وهنا يجب الإشارة إلى أنه ليس كل (Retroviruses) تتحول إلى ديزوكسي نيوكليك بخلية العائل بهذه الطريقة وعليه تحولها إلى خلية سرطانية .

والاكتشاف الأساسي الذي دعي إلى نمو وتطور إصطلاح جينات الورم (Oncogenes) هو معرفة التسلسل الجيني من الفيروس (Rous sarcoma) الموجود في ديزوكسي نيوكليك الدواجن الأصحاء والغير مريضة بالإضافة لأنواع بيولوجية أخرى وهذا التسلسل الذي يطلق عليه (src) عرف بصفاته الجينية المسرطنة والذي يقوم بعملية التحول في خلية العائل فإذا تواجد (Src) في حمض ديزوكسي نيوكليك للدواجن الأصحاء بمعنى أن فيروس (Rous sarcoma) لا بد من إحوائه على تسلسل (Src) من مادة الخلية الوراثية ويقسم الفيروس بتحويلها أساساً من تسلسل غير ضار إلى مسرطن جيني نشط .

ومثال آخر هو جينات الورم (H-ras - Oncogenes) وتنشيطه في الأورام لا يكون بواسطة الفيروسات فقد أثبتت التجارب أن زراعة خلايا الفيران الكبيرة أصبحت متورمة بعد نقل عدوي من حمض ديزوكسي نيوكليك بمثانة مصابة بالسرطان هذا الحمض المزروع وجد بصورة مطفرة الجين (H-ras-gene) في الإنسان ولقد أظهر هذا الجين تشابهات كثيرة مع Retroviral (H-ras-gene) أما صورة الطبيعة فوظيفتها تنظيم النمو الخلوي .

ويشار إلى لجينات الورم (Oncogenes) بشفرة من ثلاثة رموز (Abbreviation) للورم الذي يتصل به الجينات المسرطنة فمثلاً الجينات المسرطنة للخلايا يشار إليها بالرموز (C-onc genes) بينما الجينات المسرطنة للفيروس يرمز إليها بالرمز (V-onc genes) وحيث أن الجينات المسرطنة للخلايا هي في الواقع جينات طبيعية لذا أطلق عليها الجينات الأولية (Proto-Oncogenes) التي تتحول إلى جينات مسرطنة عن طريق التنشيط .

والميكانيكية المسئولة عن تنشيط الجينات المسرطنة للخلايا (C-onc genes) في الفيروس تحدث عندما يندمج التسلسل الجيني للجين المبرطن في المادة الوراثية الطبيعية مع مادة الفيروس الوراثية وهكذا تتبع دور فيولوجي مختلف .

عندما ينصف الفيروس بنشاط إنتساخي مرتفع سيؤدي هذا لإنتساخ متعدد كذلك فقد تنقد أجزاء من الجين المبرطن نتيجة للتحويل مما يدل علي حدوث طفرة وكتيجة لذلك فإن ناتج هذا الجين: البروتين قد يتغير ويصبح مرض .

٣-٢- الجينات المسرطنة الخلوية والسرطان (Cellular Oncogenes and Cancer) :
تحتوي الخلايا الطبيعية على تعاقب جيني (Gene sequences) يطلق عليه جينات الورم الأولية (Proto-Oncogenes) والذي ينتقل إلى الفيروس وتندمج معه ونجدها تحت بعض الظروف قد تكتسب قوة الجينات المسرطنة عندما يترشح الفيروس الحامل لها إلى خلايا أخرى . وتوجد الجينات المسرطنة في أورام حيوانات التجارب التي تعرضت لكميويات مسرطنة وأمكن مشاهدتها في الإنسان دون تعرضه للإصابة بالفيروس المبرطن وفي حالة غياب الإصابة بالفيروس تتحول جينات الورم الأولية (Proto-Oncogene) الخلوية إلى جين مسرطن قادراً على إحداث الأورام وهذه يكون منشأها في الطفرة .

٣-٣- جينات خمد تكوين الأورام (Tumor - Suppressor Genes)
بالرغم من أهمية الدور الذي تلعبه الجينات المسرطنة المنشطة في أحداث صلية تكوين السرطان إلا أن هذا لا يكون أكثر من ١٥ - ٣٠ % من حالات الأورام في الإنسان وعليه فتشيط الجينات المسرطنة ما هو إلا جانب

من الصورة • وحديثاً اكتشفت مجموعة أخرى من الجينات تعمل عادة على خمد ومنع نمو الورم في الخلايا وهنا إما أن تنقد هذه الجينات أو تكون غير متشعبة وتسمى مثل هذه الجينات التي تنف عائقاً لنمو الأورام بجينات خمد تكوين الورم وتكون وظيفتها هي عكس وظيفة الجينات المسرطنة •

الكيمويات المسرطنة (Chemical Carcinogenesis)

يختص علم السموم بدراسة التأثير السى والمعاكس للمواد الكيماوية بالإضافة إلى الميكانيكية التي يتم بها على الحيوانات عامة والإنسان خاصة حدوث مرض السرطان نتيجة التعرض للمواد الكيماوية ما هو إلا جانب من الجوانب المختصة بالتأثير المعاكس للتفاعلات التوكسيكولوجية فالمواد المسببة للسرطان متشابهة جداً مع التي تحدث السمية أو العقاقير المستخدمة في العلاج ففي تجربة وجد أن الكيمويات المسرطنة أظهرت العلاقة بين الجرعة والاستجابة ويحدث لها تحول حيوي كما بالعقاقير السببية التركيب بالإضافة إلى أن الاستجابة للمواد المسرطنة تختلف باختلاف النوع والسلالة والجنس كما أنها تتفاعل مع مواد البيئة التي قد تعمل على زيادة أو نقص تأثيرها ومع هذا فهناك إختلافات هامة تجعل من المواد المسرطنة قسماً مميزاً في علم السموم البيئية (Environmental Toxicology) فهي تختلف في أن تأثيرها عادة غير عكسي والجرعة الواحدة رغم عدم استطاعة كشف تأثيرها إلا أنها تحدث بطريقة إضافية (Additive) أما تأثيرها المنشط مع المواد المسرطنة أو الغير مسرطنة الموجودة في البيئة فذات أهمية قصوى بالنسبة للإنسان لتداخلها وتفاعلاتها مع التكوين الوراثي والجزئيات الكبيرة بالكائن • وقد اكتشف ثلاثة أنواع هامة من المواد الكيماوية والتي لها علاقة مؤكدة بحدوث السرطان في الإنسان وقد كان مناج المداخن وقطران الفحم أول من اكتشف تأثيرهما المسرطن بواسطة Sir Percival Pott حين لاحظ أن كل مرضاه من الصبية أو الرجال صغيري الحجم والمشتغلين في تنظيف وكتس المداخن المستخدم فيها الفحم اللين ويعانون من سرطان الصفن (Scrotum) أثبت ذلك تجريبياً وبالدليل القاطع Ichikawa, Yamagiwa سنة ١٩١٦ عندما استخدم قطران الفحم على أذن الأرانب فأحدث بها سرطان فاستطاع Kennaway ١٩٢٠ فصل مكونات قطران الفحم واكتشف أن المؤثر هي

الهيدروكربونات الأروماتية : (Polynucleated Aromatic Hydrocarbons : Benzopyrene & Dibenzanthracene) . وتعتبر الأروماتية مجموعة من المواد الكيميائية المسرطنة لمئات الرجال الذين يتعرضون في أعمالهم لمثل هذه المركبات الأروماتية والتي تثبت تأثيرها .

أنواع المواد الكيميائية المسرطنة (Types of Chemical Carcinogens) : أثبتت الدراسات أن بعض المواد المسرطنة تحدث السرطان في نفس المكان الذي استعملت فيه المادة المسرطنة ، جدول رقم (٩-٣)

جدول رقم (٩-٣) : أمثلة للمواد المسرطنة وخصائصها :

نوع المادة	صفتها
تأثير مباشر أو مواد مسرطنة أولية (Primary Carcinogens)	يكون تأثيرها عادة في نفس مكان استعمالها . لا تحتاج إلى تنشيط أبضى . معرضة لتحويلها إلى مادة غير سامة ، بؤخرها
تأثير ثانوي أو مواد مسرطنة حدود السرطان (Procarcinogens)	لا يظهر تأثيرها في مكان استعمالها ن إلا في بعض أنواع المواد الكيميائية . عادة تؤثر على بعض الأنسجة المعينة . لا بد لها من التنشيط الأيضى . يحدث لها تحول إلى مادة غير سامة .
مواد تساعد على المسرطنة (Cocarcinogens) وهي مواد مشجعة (Promoters)	ليس لها تأثير مسرطن لو استعملت بمفردها . لكنها تعث على التأثير المسرطن .

وبعض المواد الأخرى لا تحدث إطلاقاً أي أورام في أماكن استعمالها إنما تظهر هذه الأورام في أماكن بعيدة . وفي بعض الأحيان يمكن رؤية كلا النشاطين متوقفاً ذلك جزئياً على الجرعة والعوامل البيئية بالإضافة إلى

عوامل أخرى • كذلك فتوجد بعض المركبات التي قد لا يكون لها نشاط مسرطن إنما تعمل وتريد من فرصة حدوث التأثير المسرطن (Cocarcinogens) و لها أهميتها في دراسة ميكانيكية فعل جميع المواد المسرطنة حيث تحوم الشكوك دائماً حول بعض أنواع السرطانات في الإنسان لتعرضه لكميات صغيرة جداً من المواد المسرطنة الأولية بالإضافة إلى كميات كبيرة نسبياً من المواد المساعدة على السرطنة ، فمثلاً حدوث سرطان الرئة في الإنسان نتيجة لكثرة التدخين وإحتواء قار التبغ على مواد تساعد على التسرطن (Cocarcinogens) .

١- المواد المسرطنة الأولية : ذات التأثير المباشر (Direct-Acting or Primary Cocarcinogens)

يكسب تركيبها المحب للإلكترونات (Electrophilic) صفة تشابهها الكيميائي والتفاعلي مع المواد النيوكليوفيلية المحبة للنواة (Nucleophilic) كما لا يجب وأن تكون نشطة التفاعل فتحلل مادياً أو بواسطة مكونات النسيج المحبة للنواة وعلى الجانب الآخر لا يجب وأن تكون بطيئة النشاط لدرجة تعرضها للتفاعل البيوكيميائي الذي يحولها لمادة غير سامة قبل إتخاذها بالمواد المحبة للنواة وذات الحث على التسرطن ، ومن أمثلتها اللاكتونات (Lactones) مثل بروبان سلفون (Propene sulfone) والبروبيو لاكتون (B-propiolactone) والإيبوكسيدات (Epoxides) والإيمينات (Imines) والخرذل النيتروجيني ومشتقاته ومركبات الألكيل وكبريتات الإسترات (Sulfate esters) وبعض المشتقات الهالوجينية النشطة (bis (chloromethyl) ether

Sulfate Esters

Dimethyl sulfate $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{OCH}_3$

Methyl methanesulfonate $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OCH}_3$

1,4-Butanediol dimethanesulfonate (Mylaran)

$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OSO}_2\text{CH}_3$



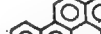
(mustard gas, Yperite)
Bis(2-Chloroethyl)sulfide



Alkylamines



Alkylene epoxides



Aryl epoxides

Bis(chloromethyl)ether :



Bis(chloroethyl)ether :



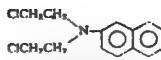
Benzyl chloride :



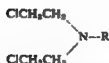
Methyl iodide :



Dimethylcarbamyl chloride:



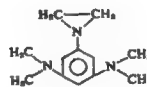
2-Naphthylamine mustard
(Chlorambiphil)



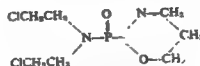
Bis(2-Chloroethyl)amine (non-nitrogen mustard; R = H
nitrogen mustard; R = CH_3)



Melphalan (Sarcosine)



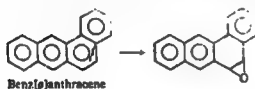
Triethylenemelamine



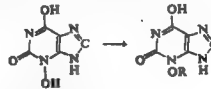
Cytosine (Endoxan)

٢-المواد المسرطنة الثتوية : مواد ما قبل المسرطنة : (Secondary or Precarcinogens)

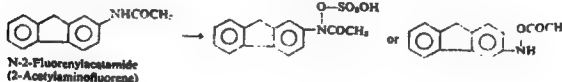
يحدث التأثير المباشر النهائي للمواد المسرطنة التنشيط البيوكيميائي
الأضنى لمواد تشكل منها مواد أخرى (Precursor) وتسمى عادة بالمصدر أو
الأصل (Parent) أو ما قبل حدوث المسرطنة (Procarcinogens) مثل :



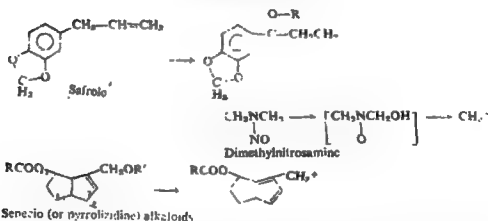
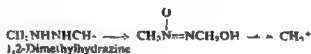
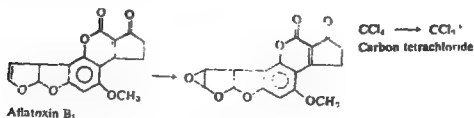
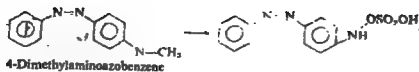
Benzo[a]anthracene



3-Hydroxyxanthine



N-2-Fluorenylacetylamide
(2-Acetylaminofluorene)



فكان الاعتقاد الملائم أن مجموعة الهيدروكربونات الأروماتية عديدة
 الحلقات ذات تأثير مباشر حيث تحتوي على عدد كبير من المواد الفعالة
 كمادة مسرطنة في مكان استخدامها بجرعات قليلة جداً ولكن ثبت مؤخراً أن
 هذه المركبات لا بد لها من تنشيط بيوكيميائي قبل إفسار مفعولها وتحدث
 الأورام في أماكن معينة وتحت ظروف معينة بالإضافة إلى أن نمو وتطور
 الأورام في أعضاء معينة قد يكون ذو علاقة في معظم الحالات بعوامل
 إنزيمية منشطة ببعض أنواع الخلايا أو بواسطة إنباب مواد وسيطة نشطة .

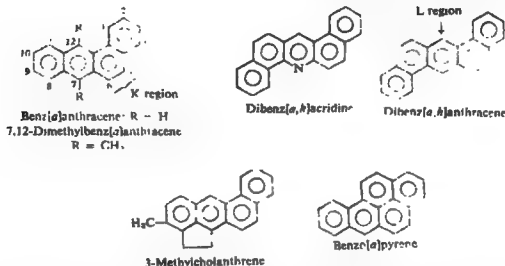
قد اكتشف حديثاً مركبات كيميائية ذات تأثير مسرطن مباشر ولكن تختلف كثيراً في تركيبها الكيميائي عن تلك المواد المؤكسدة أو تلك ذات الوظيفة الفعالة (Reactive) فبالرغم من أن هذه المواد ليست فعالة مباشرة إلا أنها غالباً ما تتعرض إلى تفاعلات التحلل المائي التي تحدث دون التدخل الإنزيمي مؤدية إلى مواد وسيطة ذات قدرة فعالة مرتفعة . كما أنها شديدة القدرة على السرطنة فهي مركبات ثابتة نسبياً ولها القدرة على الانتقال عبر الأغشية المختلفة إلى أماكن شديدة الحساسية ونظراً لتحللها المائي التلقائي فتعمل على إنبسياب مواد وسيطة مسرطنة شديدة في أماكن قريبة حساسة ومن أمثلتها ألكيل نيتروزوريا والإسترات (Alkyl nitrosoureas & Esters) .

تحتوي مجموعة مركبات ما قبل السرطنة (Procarcinogens) على عدد من المركبات الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات وبعض الأمينات الأروماتية وألكيل نيتروز أمينات والميكوتوكسينات (Mycotoxins) مثل B Aflatoxin والسموم النباتية كالسافرول (Safrole) والسيكاسين (Cycasins) والكالويدات البيروزيلين (Pyrroizilidine Alkaloids) وبعض المشتقات الهالوجينية كرابع كلوريد الكربون والثيوأميدات بالإضافة للإيثيونين المضاد لنتائج التمثيل الغذائي .

كما تشتمل معظم المركبات التي تنتمي لمجموعة الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات والتي لها القدرة على السرطنة من هيكمل المركب بنزين ألفا أنتراسين (Benz (a) anthracene) فمادة الأنتراسين مسرطنة ضعيفة أما المواد الشديدة القوة المسرطنة فهي Dibenz (a,h) anthracene أو Benzo (a) pyrene وهي مركبات طبيعية تحدث نتيجة عمليات الاحتراق الغير كامل للمواد الكربونية .

هذا بالإضافة إلى الاستبدال بمجاميع الميثايل على ذرات كربون معينة في الحلقة تساعد وتسرّع من حدوث السرطنة . وهكذا نجد أن المركب 7,12- dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) هو من أكثر الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات المصنعة في قدرته على إحداث السرطان وعلى أساس التطور النظري وعلاقته بالتكوين الإلكتروني لهذه المركبات فإن مواقع خاصة بالجزء (K) تكون ذات علاقة خاصة بمقدرة

المركب المسرطنة بينما على الجانب الآخر نجد أن الاستبدال لجزء آخر من الجزيء (L) (مثل بمكان الكربون رقم ٧ ، ١٢ في المركب Benz (a) anthracene) تكون ضرورية لحدوث أعلى قوة مسرطنة أما إذا أصبحت تلك المواقع حرة فتتخفف القوة المسرطنة للمركب .



أما الأمينات الأروماتية فأفادت التقارير الأولية حدوث سرطان المثانة في الإنسان الذي تعرض للمركبات الأمينية الأروماتية كالأنيلين ومشتقاته وهي مركبات وسطية في صناعة الأصباغ وبالرغم من عدم إثبات هذه المعلومة في التجارب التي أجريت على حيوانات المعمل . ولكي تكون المركبات الأمينية الأروماتية ذات صفات مسرطنة لابد لها من أن تكون مشتقة من المركبات الهيدروكربونية عديدة الحلقات المحتوية على حلقتين على الأقل .

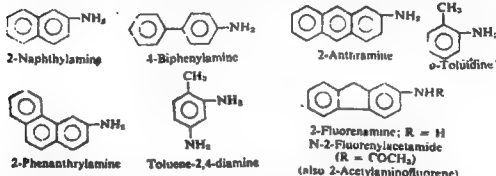
ففي الغيران الكبيرة وجد أن المركب trimethylaniline - 2,4,6- يسبب سرطان الكبد بالإضافة إلى المركب Toluene-2,4-diamine الذي أثبتت قدرته على المسرطنة في نفس الحيوان .

والتجارب الحديثة تشير إلى إستبدالات الأنيلين (Substituted anilines) لها صفات مسرطنة في الغيران الكبيرة حتى لو كانت المركبات ذات تركيب بسيط مثل لورثو تولويدين (O-toluidine) أو ٥-كلورو تولويدين (5-Chloro-toluidine) بالإضافة إلى Polyalkyl وربما أيضاً Chloroanilines كذلك فصادة

2-Naphthylamine ثبتت مقدرتها على السرطنة في أنواع كثيرة من الحيوانات بما فيهم الإنسان والقرد (Rhesus) والكلب والفيران الصغيرة بينما لم يحدث مثل هذا التأثير المسرطن في الفيران الكبيرة .

وما زال مركب 1-نافتيل أمين (1-Naphthylamine) مادة مسطوية هامة بالصناعة ويعتقد أنها تسبب السرطان في الإنسان وعليه يجب على المصانع التي تنتج هذا المركب أن تعمل بكل جهد تجنب الوجود النقيضي للمركب 2-Naphthylamine كمادة شائبة .

ولقد أوقف إنتاج (4-biphenyl amine or xerylamine) 4-Aminobiphenyl الذي أثبتت مقدرته للمسرطنة في الإنسان وعدد من حيوانات التجارب بكثير من البلدان . كذلك ثبت أن المنتج الصناعي الوسيطى (Benzidine) له تأثير مسرطن في عدد كبير من أنواع الحيوانات وتحت ظروف متنوعة علاوة على المركبات المشتقة منه مثل الأورثو تولويدين (O-toluidine) .



كذلك أثبتت الدراسات أن من بين مشتقات (Arylamine) الثلاثية الحلقات ، مجموعة من المركبات ذات الأهمية من حيث توافر العلاقة بين التركيب والنشاط فصيد 2-Aminofluorene (2-fluorenylamine) ومركب الأسيتيل المشتق منه ثبتا أن لهما تأثيرات مسرطنة في معظم الأنواع الحيوانية بعد التعرض المزمن . أما بالنسبة لتأثيرهما المسرطن على الإنسان فلم يثبت بعد لعدم تعرضه الطويل لهما بينما المشابه 1- ، 3- لمركب فلورين أمين تعتبر ضعيفة السرطنة إن لم تكن عديمة في حين أن المشابه 4- غير قابل على السرطنة تماما في الفيران الكبيرة وقد سجلت نفس النتائج بالنسبة لسلسلة مركبات كل من الأنثراسين (Anthracene) والفينانثراسين (Phenanthrene) .

فالمركب ١-أنثراسين (1-Anthracene) والمركب (1-Phenanthryl amine) تعتبر مركبات غير مسرطنة بينما 2-isomers تعتبر مركبات عالية النشاط فبالإضافة إلى أن مركب (2-Anthracene) يسبب أنواع متعددة من الأورام يكون حدوثها بعيداً عن المكان الذي استخدمت فيه إلا أنه أيضاً يسبب سرطان الجلد في الفئران الكبيرة عند المعاملة في الجلد (Cutaneous) كذلك المركب (2-Phenanthrenamine) فيسبب سرطان الدم وأنواع مختلفة من الأورام في الفئران الكبيرة • وعند استخدام المركب ٦-أمينوكريسين (6-aminochrysene) على الفئران الصغيرة الحديثة الولادة أدى إلى حدوث

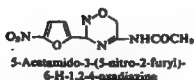
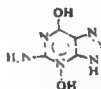
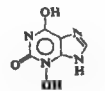
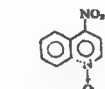
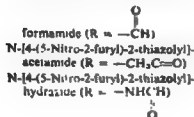
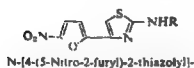
السرطنة في الكبد لكونه هيدروكربوني متعدد الحلقات يحدث تنشيطه في المنطقة K بواسطة مجموعة الأمينو المستبدلة وليس لكونه مادة أمينية أروماتية بالإضافة لحدوث أورام جلدية ويستخدم هذا المركب كعلاج كيميائي لتضخم الطحال عقب الإصابة بالمalaria كذلك يستخدم مع الإنسان كعلاج كيميائي ضد السرطان وخاصة سرطان الثدي • أما التعرض المزمن للفئران الكبيرة لهذا المركب فلم تثبت قدرته على السرطنة •

معظم المركبات الأمينية الأروماتية المسرطنة للفئران الكبيرة تحدث سرطان الكبد وخاصة للذكور الحيوانات بالإضافة إلى سرطان المثانة أما في الإناث فإن سرطان الثدي هو المعتاد حدوثه كما تحدث أضرار (Lesions) في عديد من المواقع أو الأهداف متوقفاً ذلك على التركيب الخاص للأريل فمثلاً يؤدي مركب (4-aminoethylbenzene) عادة إلى حدوث السرطان في قناة الأذن الخارجية بينما مشتقات (3-methyl-2-aminoethylbenzene & 3-methyl-4-amino biphenyl) (naphthylamine) تسبب باستمرار سرطان الأمعاء وخاصة بمنطقة القولون •

أما في الكلاب و الجرذان (Hamster) فهي تؤدي إلى حدوث السرطان في المثانة فهي الموقع المستهدف حتى في الإنسان الذي يتعرض وظيفياً لبعض المركبات الأمينية الأروماتية المعسرطنة •

ومركبات النيترو المشتقة من المواد الأمينية الأروماتية المسرطنة تؤدي لتكوين الأورام حيث تخترل مركبات النيترو مكونة مشتقات هيدروكسيل أمين والنظم الإنزيمية المختزلة هي أقل في تخصصها (Stereo) عن المستخدمين في العملية البيوكيميائية للتحلل المائي للأمينات وبالتالي فمن المتوقع أن تكون مركبات النيترو أقل من الأمينات في إظهار الملائمة بين

التكوين والنشاط إتما في بعض الحالات القليلة وجد أن مركبات (Arylhydroxylamines) عدا الفينيل هيدروكسيل أمين لها تأثير مسرطن ، فوجد مثلا عدم نشاط ١-نافثيل أمين (1-naphthylamine) . وقد أظهرت المادة (4-nitroquinoline N-oxide) تأثيرا مسرطنا ناجحا تحت عديد من الظروف المختلفة وأن التفاعل التنشيطي اللازم لها هو الإختزال إلى المركب (4-hydroxylaminoquinoline N-oxide) والذي يحدث أورام سوطانية و ورم حلمي (Papillomas) عند دهان جلد الفيران الصغيرة به وخاصة عندما يتبع ذلك استخدام مادة مشجعة مثل زيت الكروتون (Croton) بينما عند حقن هذا المركب تحت الجلد في الفيران الكبيرة يحدث السرطان وعند حقن هذه المادة في الوريد أو الغشاء البريتوني يحدث الورم في أماكن متعددة مما يشير إلى مقدرة هذا المركب المسرطنة وفي نفس الوقت المقدرة الفائقة لأنسجة الحيوان لتحويل هذه المادة إلى مادة وسطية نشطة .

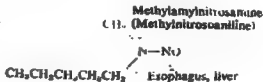
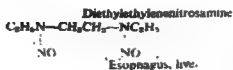
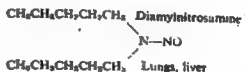
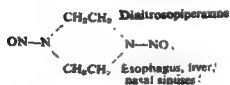
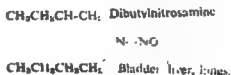
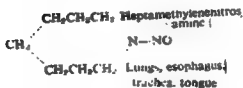
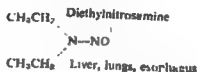
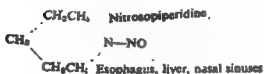
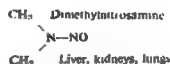
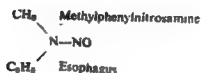


هذا بالإضافة للمركبات المقابلة (4-nitropyridine-N-oxides) تحتاج لإستبدال بواسطة (3-alkyl) حتى تصبح مسرطنة مما يشير إلى تركيب بنائي ثابت ومستقر للمركب الوسطى هيدروكسيل أمين والذي يتفاعل ليوحت الأورام . وبعض المركبات ذات الصلة بمشتقات (Nitrofuran) و المتستخدمة كمقايير لتطهير الجهاز البولي عوف عنها حديثا بقوة تأثيرها المسرطن لعديد من الأعضاء المستهدفة متوقعا ذلك على التركيب البنائي والنظام الحيوي تحت التجربة فمن المنطق عليه أن هذه المواد تتحول بيوكيميائيا إلى مشتقات وسطية نشطة :هيدروكسيل أمين في تكوين السرطانات .

كذلك منتجات احتراق المواد الهيدروكربونية من نوع الجازولين تحتوي على نيترو أوليفينات (Nitro olfins) لها صفات مسرطنة بالرغم من أن المركبات ذات الحلقات غير متجانسة (Heterocyclic) تشكل الأساس البنائي لكثير من المقايير الهامة إلا أن المعلومات عن تأثيرها المسرطن مازالت قليلة نسبيا ومن أمثلة هذه المقايير المسرطنة - 3-Phenyl -5B- diethylaminothyl - 1,2,4-oxadiazole ، المستخدمة في الولايات المتحدة وأوربا وبالمثل المركب 3-أمينو تريازول (3- aminotriazole) والذي مازال مستخدما في الزراعة وجد أنها تؤدي إلى حدوث الأورام في الفدة العرقية في الفيران الكبيرة ويعتقد أن ميكانيكية هذا للتكوين موجهة للتدخل مع تصنيع الثيوركسين (Thyroxin) .وتشير نتائج الأبحاث إلى أن المركب (3- aminotriazole) يحدث أيضا الأورام في كبد كل من الفيران الكبيرة والصغيرة على حد سواء .

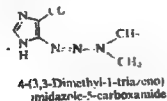
أما النيتروز أمينات والنيتروز أميدات (Nitrosamines and Nitrosamides) فمنذ حوالي خمسة عشر عاما اكتشفت أهميتها لمقدرتها على إحداث السرطانات فإثناء اكتشاف السبب وراء الحمى الصفراء والضرر الذي يحدث لكبد العمال الذين يتعرضون إلى عديد من المواد بما في ذلك (Dimethyl nitrosamine) فقد وجد أن هذا المركب شديد السمية لكبد الفيران الكبيرة وأنه يسبب أضوار في الإنسان وتم إكتشاف مدى قوة للمركب المسرطنة بالمقارنة بالمواد المسرطنة المعروفة حينذاك وتركزت الجهود للوصول إلى العلاقة بين التركيب البنائي والنشاط . ودرس مئات من مركبات ألكيلاريل نيتروز أمينات وألكيل يوريا والأميدات (Alkylarylnitrosamines, Alkyl Ureas & Amides).

ومجموعة النيتروز أمينات تعبير مواد كيميائية مسرطنة قوية بالإضافة إلى
 عديد من الألكيل و الألكول أريل فمركبات الداي ألكيل تظهر تحت بعض
 الظروف تأثيراً بسيطاً ومع هذا فهو تأثير عضوي متخصص فمثل هذه
 المركبات تفضل إحداث تأثيرها المسرطن في أعضاء معينة وعادة يسبب كل
 من داي ميثيل أو إيثيل نيتروز أمين سرطان الكبد في الفئران الكبيرة بينما
 مشتقات داي بيوتيل تحدثه في المئدة في حين أن مركب داي أميل يسبب
 السرطان في الرئة .

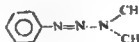


ويلعب معدل الجرعة دورا هاما فعند إعطاء الفيران الكبيرة جرعات منخفضة نسبيا ولمدة طويلة من المركب داي ميثيل نيتروز أمين يحدث السرطان في الكبد وعلى العكس عند إعطاء الفيران جرعة واحدة كبيرة أدت لحدوث سرطان بالجهاز البولي. ومركبات النيتروزو أمينات الفيران مماثلة وخاصة المحتوية على مجموعة واحدة على الأقل ميثيل عادة مبنية على أمينات حلقية ثانوية تسبب سرطان المريء.

وتختلف الأنسجة التي تتأثر بالمركبات الكيميائية باختلاف الأنواع فمثلا مركب داي إيثيل نيتروز أمين يؤدي لسرطان الكبد في كل من الفيران الكبيرة والصغيرة بينما بالجرزان (Hamster) يسبب سرطان الرئة وأضرار في الكبد بينما مركب داي فينيل نيتروز أمين غير مسرطن ولكي يصبح مسرطنا لابد له من مجموعة ألكيل على الأقل تتصل بالنيتروزو أمين فإذا كانت هذه المجموعة ترتب-بيوتيل وتتأكسد بصعوبة يصبح غير مسرطن وينترة مركبات الألكيل أميدات والألكيل يوريا والاسترات تنتج مواد مسرطنة قوية وثابتة كيميائيا في الحالة اللامائية فهي لا تحتاج لتنشيط إنزيمي معين بل تعمل تلقائيا على إنسياب مركب وسطي نشط في وجود أنظمة مائية بفضل أن تكون قلوية. وبعض هذه المواد يستعمل في الصناعات والمعامل لمقدرتها على التحلل المائي بواسطة القلويات فتعطي مواد وسطية نشطة فيستجدم ميثيل نيتروز يوريا لتحضير المركب داي آزو ميثان المسرطن الشديد والمؤدي لتكوين أورام بالجهاز التنفسي وخاصة الرئتين بالفيران الكبيرة والصغيرة عند إعطاء مركبات ألكيل نيتروز يوريا و ألكول نيتروز يوريثان بالإضافة للمواد القوية الصلبة نيتروز جوانيدين و نيتروز بيوريت و ن-ميثيل-نيتروزو أسيتيل يوريا عن طريق القم أحدثت جميعها أوراما بالجهاز الهضمي وتعتبر الثلاثة الأخيرة من أهم المواد المسببة لسرطان المعدة والمشتق إيثيل نيتروز يوريا يسبب أورام في المخ عند حقنه في الوريد.



1-Phenyl-3,3-dimethyl-1-azobenzene

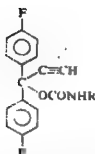


والمضاد الحيوي (Streptosozin : N-methyl nitrosamine) والمستخدم في العلاج الكيميائي للسرطان له قوة في إحداث السرطان وبالمثل نجد أن مشتقات الألكيل والداي ألكيل تراهي أزيو لها صفات مسرطنة .

ويستخدم النيتريت سواء عن قصد أو بغيره كمادة حافظة للأطعمة وفي البيئة وتحت بعض الظروف يختزل النيترات إلى النيتريت ميكروبيولوجيا أو في بقايا الأطعمة التي تترك بدون حفظ في الثلاجة كذلك فالأمينات الثانوية ومركبات النيتروز الثابتة تنتشر في البيئة وتكوينها ينشأ أيضا بواسطة عمليات الهضم وقد ثبت علميا أن عملية النيترة (Nitrosation) تحدث داخل معدة الإنسان عند أس أيون هيدروجين 3 - 5 وعلية فإن مرضي سرطان المعدة خالي من حمض الهيدروكلوريك (Achlorhydric) ولكن حتى الوقت الحاضر لا يوجد دليل قاطع بأن عملية لنيترة لها يد في حدوث السرطان في الإنسان .

وبعض المواد التي تضاف للأطعمة (Food Additives) ثبت أنها تسبب السرطان كالثيوأسيتاميد (Thioacetamide) والثيوأميدات (Thioamides) والثيويوريا (Thiourea) والأعضاء المستهدفة هي الغدة الدرقية وأحيانا الكبد ويعتقد أن تأثيرها نتيجة تداخلها مع تخليق الثايروكسين فتسبب عدم اتزان في العلاقة بين الدرقية والنخامية فجد أن زيادة تنفق هورمون (Thyrotropic) الذي تفرزه الغدة النخامية يحث على نمو الغدة الدرقية ويساعد هذا على تكوين الورم هذا علاوة على التأثير المباشر والموضعي للمادة أو نواتج التفاعل في الغدة الدرقية تكون ضرورية لحدوث هذا الورم .

أما فعل الثيويوراسيل (Thiouracil) والثيوأسيتاميد (Thioacetamide) على الكبد فلا يوجد لها تفسير مقنع بعد فعند إعطاء مادة (Acetamide) للفيران الكبيرة بجرعات مرتفعة بين 1-5 % في الغذاء أدى ذلك إلى حدوث سرطان الكبد في خلال سنة ويعتقد أن ميكانيكية فعلها على الكبد يختلف اختلافا جزريا عن فعل مركب الثيوأسيتاميد الذي يظهر تأثيره عند تركيزات قليلة جدا وبعد وقت قصير . كذلك فإن تأثير الأسيتاميد يضاد فعلها بالأعطاء المستمر لجولاتامات الأرجينين مقترحا وليس تأكيدا بأن التمثيل الغير طبيعي للامونيا لحد ما له علاقة بالتأثير المسرطن .



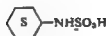
1,1-Diaryl-2-propynyl-N-cycloalkylcarbamate
(R = cycloheptyl or cyclooctyl)



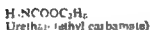
Thioacetamide



Thouracil

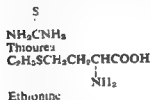


Cyclamate
(cyclohexylamine sulfamate)



: اليوريثان (Urethane)

درس التأثير المسرطن لليوريثان (Ethyl Carbamate) عند استخدامه كمادة مخدرة (Anesthetic) أثناء إجراء أبحاث البيولوجي المشعة (Radiobiology) ومنذ ذلك الوقت أثبتت الأبحاث أنها تحدث أورام برئة الفئران الصغيرة حتى باستخدام جرعة مرتفعة واحدة هذا بالإضافة إلى انتقالها عبر المشيمة للأجنة كذلك عبر لبن الأم إلى صغار الفئران وتسببها في وجود أورام متعددة وفي أعضاء مختلفة. وعلى العكس من ذلك فإن مركبات Methyl esters قد أخفت في إظهار أي آثار مسرطنة مثلما تفعل مثيلاتها النشطة. أما ن-هيدروكسي يوريثان فهو مماثل في تأثيره المسرطن تماما لليوريثان وليس لمركب Ethyl Carbamate تحت الظروف المعملية (in vitro) أي تأثير مسرطن أو مظهر مما قد يؤكد احتمال تكون مادة وسطية نشطة.



Ethionine

: الإيثيونين (Ethionine)

تحت الظروف الحادة يتدخل مع الطاقة الخلوية التي تمد الآليات المتصلة بالأدينوسين تراي فوسفات وقد ينشأ التسمم الكبدي من هذا التأثير ويعتبر أكثر نشاطا في الإناث عن ذكور ويضاد قطه لحد ما استخدام الميثيونين.

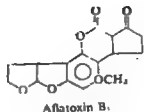
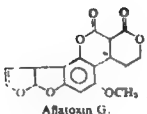
رابع كلوريد الكربون وهاليدات الألكيل المشابهة
يحدث رابع كلوريد الكربون الضرر والسمية بالكبد بجميع الكائنات الحية
بما فيها الإنسان وقد ثبت قدرته على إحداث السرطان في الفئران الصغيرة
بينما الفئران الكبيرة أظهرت مقاومة لهذه المادة .

ويؤثر الكلوروفورم على الفئران الصغيرة وخاصة الإناث فيجمع بين
التأثير السام على الكبد وإحداث السرطان ولكن بدرجة أقل من رابع كلوريد
الكربون .

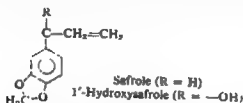
أما مركب الدنت (DDT) فحظي بدراسة مستوفضة على تأثيراته فتحث
كثير من الظروف المعملية أثبتت قدرته في إحداث أورام بكبد الفئران
الصغيرة بينما يكون غير نشطا في الجرذان (Hamster) بينما تتوقف الصفات
المسرطنة للمركبات الكلورونية الهيدروكربونية على نوع الحيوان ، نظرا
للاختلافات فيما بينها في تنشيط عمليات التمثيل الغذائي فنجد أن الكماويات
التي فيها رابطة (Halogen - Carbon) تكون نشطة بفعل انتقال إلكتروني وأهم
مركبات هذه المجموعة هي Haloethers فمثلا المركب Bis (chloromethyl
ether من أكثر المركبات المسرطنة بالجزء الأعلى من الجهاز التنفسي فسي
الإنسان المعرض لمستويات منخفضة منها وفي كثير من أنواع الحيوانات
ولهذه المادة المولدة لها أهميتها في الصناعة كمادة كيميائية وسطية .

السموم الميكروبية (Mycotoxins):

أثبتت الأبحاث العديدة التي أجريت منذ فترة على الأسباب التي أدت إلى
موت عدد كبير من الديوك الرومي في إنجلترا سنة ١٩٦٠ نتيجة إصابة هذه
الطيور بموت موضعي : تتركز في الكبد (Liver necrosis) حيث اكتشف أن
سبب هذا هو تلوث الغذاء بسموم فطر *Aspergillus flavus* وأن المادة المستولة
هي أفلاتوكسين (Aflatoxin B) والتي تتصف بالسمية الشديدة للكبد
(Hepatotoxicity) بالإضافة لكونها من أقوى المواد المسرطنة فتحدث أوراما
بكبد عديد من الأنواع الحيوانية عند دخولها الجسم بجرعات منخفضة للغاية .



ويبرز الفطر عادة أربعة أنواع من الأفلاتوكسين هي B₁ , B₂ , G₁ , G₂ وقد أمكن عزلها ومعرفة تركيبها في وقت وجيز لكونها مواد ذات طابع فلوروسنتي (fluorescent) ويعتبر أفلاتوكسين B₁ أقوى في تأثيره المسرطن عن مثيلة G₁ ، بينما B₂ , G₂ أقل بكثير في تأثيرهما المسرطن وحقيقة الأمر قد لا يكونا مواد مسرطنة •



المسافرول (Saffrole) :

توجد هذه المادة في الطبيعة وتستخرج من زيت (Sassafras) كما يمكن تصنيعها وتؤدي لحدوث أورام بكبد الفئران الكبيرة لذا فقد حذفت من قائمة المواد الموافق عليها في تلوين الأطعمة المختلفة وتشير الأبحاث بأن ناتج التمثيل (1-hydroxysaffrole) مادة الوسطية لحدوث السرطان بينما المشتق (Dihydroxysaffrole) قد ثبت مقترتها على تكوين الأورام في المريء (Esophagus)

المضادات الحيوية (Antibiotics) :

منتجات طبيعية تتواجد في البيئة و تستخدم أساسا كمقاير وقد تجمعت الأدلة لتشير بأن العديد منها Actinomycin D , Daunomycin بالإضافة إلى Streptozotocin قد تكون ذات تأثير مسرطن وخاصة الأخيرة فتركيبها البنائي يحتوي على النيتروز أمين •

العوامل المتغيرة في عملية إحداث السرطان (Modifying factors in chemical carcinogenesis)

كثير من الدراسات التي أجريت على تأثيرات المواد المسرطنة والعوامل التي تساعد على حدوث مرض السرطان أكدت عامل هام وهو عند الجمع بين المركبات المسرطنة وقطعها على نفس الهدف العضوى فإن التأثير إما أن يكون مضافا (Additive) أو تأثير منشطا (Synergistic) فمثلا عند إستخدام صبغة الأزو (Azo) مع المركب (Diethylnitrosamine) وكلاهما منفردا يؤثر على الكبد أدى هذا الجمع بين المركبين إلى حدوث أورام فى نفس العضو . وعلى العكس من ذلك فإن المواد المسرطنة ذات التخصص العضوى الواضح عادة تحدث تأثيرها المسرطن المستقل (Independently) حيث حدوث الورم فى أعضاء عضوية مختلفة هو نفسه لو إستخدمت مادتان كل على حدة هذا بالإضافة إلى أن فترة الحضانة أيضا تكون واحدة عند تساوى وتشابه فترتي الحضانة لكلا المركبين فصبغة الأزو المسرطنة والتي تؤثر على الكبد ومركب (4-dimethylaminostilbene) والتي تؤثر على قناة الأذن لا يحدث تداخل بين فعليهما حيث تظهر الأورام المتسببة عنهما عند إستخدامهما معا (Jointly) وفى بعض حالات سرطان الإتمان تظهر أورام أولية متعددة ومتلازمة مما يؤدى إلى الاقتراح بإحتمال تعرض المريض لجرعات مؤثرة من مواد مسرطنة واضحة (distinct) ذات تأثيرات عضوية منفصلة عن بعضها البعض أو متباعدة .

وهناك مواد كيميائية غير مسرطنة لكنها تعمل أحيانا على زيادة التأثير الأولى للمواد المسرطنة بدرجة ملحوظة وفى هذا المجال درس تأثير المركبات المساعدة لحدوث السرطنة (Cocarcinogens) فمنذ حوالى ثلاثين عام مضت إكتشفت مجموعة من المواد التي تسبب الإثارة أو التهيج وذلك مثل زيت الكروتون (Croton oil) الذى عند إستخدامه على جلد الفئران الصغيرة التي عولمت مسبقا بجرعة صغيرة جدا من مركب (Polycyclic aromatic hydrocarbon) سريعا ما كونت أورام أي مادة مسرطنة (Carcinogens) أو حدوث السرطان على مرحلتين (Two stage carcinogenesis) وفى نفس الوقت يعتبر زيت الكروتون مادة مستهله (Initiator) بينما المادة المستعملة والتي تليه

الإستهلال (Initiation) على أنها عبارة عن التدخل بين المادة المسرطنة الأولية مثل بنزو بيرين (Benzo(a) Pyrene) أو ٣-ميثيل كلورانثرين (3-methyl Cholanthrene) ومستقبلات الخلية (Receptors) مؤدية إلى تغيرات كبيرة ودائمة وغير عكسية (Irreversible) . أما خطوة نمو الورم وتعزيزه (Promotion) فيعتقد أنها تحدث نتيجة النمو والتطور السريع لمثل هذه الخلايا الغير طبيعية.

ويرجع السبب الرئيسي في كون الإستهلال (Initiation) وكونه غير عكسي نتيجة لمرور ومضى وقت طويل يتراوح بين أسابيع وشهور وأحيانا سنة بعد الإستخدام للمادة المسرطنة الأولية وتلك التي تلبيها عند إستخدام المادة المسرطنة المساعدة (Cocarcinogen) مؤدية بذلك إلى تكوين أورام .

وعلى الجانب الآخر فإن نمو وتقدم المرض (Promation) يعمل أساسا على النمو والتطور للخلايا التي يحدث بها الورم وتكون ساكنة أو في فترة حضانة وتنتج من التدخل بين المادة المسرطنة الأولية والمستقبلات المعينة في الخلايا الحساسة .

ويعتبر الكبريت وثاني أكسيد الكبريت والأدهيدات والفينولات مركبات الكبريت والأهم منهم مركب (Dodecane) أمثلة تعمل على حث تأثير مركبات (Polycyclic aromatic hydrocarbon) بالإضافة إلى المواد المسرطنة الأخرى .

ويوجد إعتقاد راسخ بأن حدوث سرطان الرئة لدى الإنسان بسبب التعرض الزائد لدخان السجائر قد يكون مرجعه إلى وجود كميات قليلة من المواد المسرطنة الأولية بالإضافة إلى الكميات العالية من السواد المشبعة حيث يوجد إتجاهين للدليل على ذلك :

١. المواد المسرطنة الأولية والمتواجده في دخان قار السجائر ليست هي المسؤولة عن تأثيرها المسرطن القوي على جلد الفئران الصغيرة .
٢. مخاطر الإصابة بسرطان الرئة ينخفض بدرجة محسوسة لدى الأفراد الذين أقلعوا عن التدخين .

وحيث أن نمو وتقدم المرض عبارة عن تأثير عكسي ويحتاج إلى وجود المادة التي تساعد على نموه وتقدمه بإستمرار بينما حثه وإستهلاله (Initiation) بواسطة المركبات المسرطنة ليس كذلك فلو كان تأثير تدخين التوباكو (Tobacco) مرجعه إلى مواد مسرطنة أولية فقط لما نقصت المخاطر بدرجة كبيرة عند الإقلاع عن التدخين .

وكثير من التجارب أثبتت بالدليل القاطع أن تأثير بعض المركبات المسرطنة في بعض الأحيان يمكن خفضه باستخدام مواد لها فعل مضاد (Antagonistic) فعند استخدام مادتين معا أحدهما مسرطنة والأخرى مشابهة في التركيب البنائي ولكن ليست مسرطنة أدى ذلك إلى تثبيت التأثير المسرطن وخاصة إذا تواجدت المادة المشابهة والغير مسرطنة بكميات كبيرة وزائدة فمثلا ٣٠ مولر زائدة من مادة (Acetamide) عملت على خفض عملية المسرطنة للمركب (N-2-fluorenylacetamide) في الكبد وأهداف عضوية أخرى في كثير من الأنواع الحيوانية وترجع أسباب هذا التضاد في التأثير إلى مايلي :

١. الإحلال التفاضلي عند مستوى الهدف .
٢. اختلاف التأثير للنظام الإنزيمي المنشط .
٣. تأثير جهازى عام مؤديا إلى تغير في ميكانكية عدم السمية أو تغير في نسب الهدف .

والتأثير المسرطن لمركب كيمائى معين يعتمد على معدل أليمن المادة في الكيمائية ويتأثر هذا المعدل بالعوامل البيئية أو العوامل المختصة بالعائل والمتحكمة في حدوث السرطان أو المواد الأخرى المسرطنة والغير مسرطنة مثل هذه العوامل تعمل على زيادة نسبة ناتج التمثيل المنشط عن ناتج التمثيل الغير سام (detoxified)

وعامة فإن المواد التى تضاد تأثير إنزيمات الميكروسوم تسودى إلى زيادة تقاعلات التحول إلى مواد غير سامة، وهكذا تعمل على خفضه في عملية حدوث المسرطنة في أغلب الأحيان .

عند إعطاء مركب ٣-ميثيل كولاترين (3-methylcholanthrene) في الغذاء تسبب في إرتفاع مستوى النظام الإنزيمي الخاص بإختزال إتصال الأرو في المادة للمسرطنة ٤-دايميثيل أمينو آزوبنزين (4-dimethylaminobenzene) معطيا بذلك مواد منشطة (Spiti) غير مسرطنة وعليه تقصر تثبيط الفعل المسرطن للصبغة بواسطة الهيدروكربون وبهذا أثبتت التجارب العلاقة بين المركبات الكيمائية القادرة على زيادة مستويات مثل هذه النظم الإنزيمية وما يتبعه من تأثيرات فسيولوجية وباتولوجية فوجود مادة مسرطنة (3-dimethylaminobenzene) ومقدرتها على تثبيط فعل مادة مسرطنة أخرى

(4-dimethylaminoazobenzene) قد وضعت حجر الأساس لمجال الإختزال الإنزيمي وعلاقته بأيصن العقاقير . ومنذ ذلك الحين فقد وجد أن كثير من المركبات الكيماوية مثل الحدد (DDT) والبنزوفلافون (Benzoflavones) ومركب (BHT) والفينوباريبتال (Phenobarbital) تعمل على إختزال الإنزيمات وبهذا تؤدي إلى خفض عملية السرطنة لصبغت الأرو والمواد المسرطنة المشابهة .

ولسوء الحظ فإن كثير من التجارب التى إستخدمت فيها مثل هذه المركبات قد أجريت على الفئران الكبيرة فقط وليس على أنواع أخرى فالاختلافات الموجودة بين الأنواع المختلفة تستوجب الدراسة عليها أيضا فمثلا وجد أن مادة ٣-ميثيل كولانثرين أدت إلى تخفيض التأثير المسرطن لمادة ن-فلورونيل أسيتاميد (N-2-fluorenylacetaimide) بينما أدت نفس المادة الأولى فى الجرزان على زيادة التأثير المسرطن للمادة الثانية وبطبيعة الحال فإن الإنسان بجميع الاحتمالات يتفاعل مع المواد المسرطنة بطريقة مختلفة عما يحدث مع كل من الفئران الكبيرة والجرزان .

١-التداخل الكيماوى الفيروسى (Chemical-Viral Interaction)

بالرغم من عدم توافر الأدلة الكافية فإن نتائج عديد من التجارب الموثوق بها تشير لأن أنواع من الأورام التى تصيب الحيوان لها علاقة جذرية مع وجود الفيروس أو الإصابة به مثل بعض أمراض سرطانات الدم و أورام الغدد الليمفاوية (Lymphomas) بالإضافة إلى أورام الثدي فى الفئران الصغيرة وقد كان الاعتقاد السائد بأن الإصابة الممبقة بفيروس الكبد الوبائى أدت إلى إصابة كبد الإنسان بالسرطان وذلك فى المناطق الحارة ثم تطورت الإقتراضات والبدائل من بينها الإقتراض بأن تلوث المواد الغذائية بالسموم الميكروبية (Mycotoxins) أو بقلويدات (Sonnico) هى السبب وعليه لم يستمر الاعتقاد بنظرية الفيروس .

والدراسات التى ما زالت جارية أعادت إلى الأذهان إمكانية حدوث تداخل بين الفيروس والمادة الكيماوية والتى لها علاقة بالدراسات على Australia antigen التى تتواجد فى مرض سرطان الكبد هذا بالإضافة إلى التجارب التى أستنتج منها بأن الإصابة الممبقة بالفيروس أو الإصابة ببعض الفيروسات

التي تكون غير مسرطنة (Non Oncogenic) قد تعمل على تقوية (Potentiate) تأثير المادة الكيماوية المسرطنة .

ويوجد على الأكل تفسيرين لمثل هذا التداخل :

- الأول هو أن الخلايا أو الأنسجة المحتوية على الفيروسات قد تكون ذات حساسية عالية وقد يرجع ذلك إلى التغيير في معدل تكاثرهم أو أن المستقبلات تكون أكثر تعرضا .
- الثاني وهو احتمال تغير مقدرة التمثيل الغذائي في الخلايا المحتوية على الفيروسات وعليه إختلاف في مقدرة تنشيط التمثيل الغذائي تبعا لما تحدثه المادة المسرطنة .

توجد نظرية أخرى لتوضيح العلاقة بين المادة الكيماوية والفيروس تشير إلى أن المركبات الكيماوية المسرطنة تعمل على خفض فترة حضانة الفيروس في الخلايا . هذا بالإضافة إلى وجود افتراض آخر بأن السرطان ما هو إلا نتيجة أو مكون تسبب عن خفض المكونات الوراثية في الخلايا والتي هي صفة من صفات الورم أو النمو الغير طبيعي (Neoplasia) .

٢-العوامل البيئية (Environmental Factors)

٢-١-التغذية : Diet

إن التطور في مجال حدوث السرطان نتيجة التعرض لصبغات الأزو وجهت الأنظار منذ عديد من السنين إلى الحقيقة بأن التغذية لها القدرة على تغيير التأثيرات الناتجة من المركبات الكيماوية المسرطنة . فالفران الكبيرة التي غذيت على عليقة الأرز أصبحت لديها الحساسية العالية للإصابة بـلورام الكبد وذلك عند معاملتها بمركب ٤-دايميثيل أمينوآذوبنزين بينما تغذيتها على غذاء يحتوي على كميات وفيرة من البروتين وفيتامين B_{١٢} أدت إلى خفضه وفي بعض الأحيان منعت التأثير المسرطن ويرجع السبب في هذا إلى تغيير مستوى الإنزيم المختزل لصبغة الأزو (Azo dye reductase) الذي يعمل بدوره على تغيير الجرعة المؤثرة من المادة المسرطنة .

توجد أمثلة عديدة وحديثة لتأثير الغذاء على التأثير الناتج من عملية السرطنة وذلك عن طريق التحكم في التأثير الإنزيمي المختص بالتنشيط مقابل عدم سمية (Detoxification) للمادة المسرطنة فمثلا عند معاملة الفئران

الكبيرة بالمركب دايميثيل نيتروز أمين (Dimethylnitrosamine) والمعروف عنه شدة تأثيره في حدوث سرطان الكبد وتغذيتها على غذاء خالي من البروتين لم يحدث أى تأثير سرطاني في الكبد أساسا بسبب الانخفاض الحاد في إنزيمات الميكروسوم بالكبد علما بأن الفئران المعاملة أظهرت أوراما في كليتيهما بعد مدة حضانة طويلة .

كذلك فإن السمية الحادة للمسموم الميكروبية (Mycotoxin) مثل أفلاتوكسين ب (Aflatoxin B) سببت إنخفاض ملحوظا عند تغذية الفئران الكبيرة على غذاء يساعد على إتاحة إستخدام الدهون بالرغم من الإسراع في حدوث سرطنة الكبد . وقد انخفض حدوث الأورام في ثدى إناث الفئران الكبيرة عند تغذيتها على غذاء فقير في المواد الدهنية في حين ارتفع مع زيادة كمية الدهون بالغذاء . وبالمثل إنخفض تكوين الأورام في جلد الفئران الصغيرة مع إنخفاض كمية الغذاء وفي هذه الحالة فإن مدى تكوين الأورام يتوقف على كمية الغذاء وقت نموه (Promtion) .

عند تغذية حيوانات التجارب على كمية غذاء محدودة أثناء المعاملة بالمركب المسرطن الأولى بينما تركت على حريتها في التغذية أثناء فترة نموه وجد أن حدوث الأورام لم تختلف عن مثيلتها من حيوانات المقارنة التي تناولت غذاء جيدا . وعلى العكس من ذلك تماما عندما تناولت الحيوانات غذائها أثناء فترة الإستهلاك ثم قدم لها كمية محدودة من الغذاء أثناء فترة نموه إنخفضت حالات حدوث الأورام مما يشير إلى أن أطوار نمو الخلايا السرطانية يعمل على تثبيطها كمية الغذاء المحدودة مع الأخذ في الاعتبار العوامل البيئية .

٢-٢- عناصر غذائية خاصة (Specific Dietary Elements)

٢-٢-١ البروتين :

يحتوى معظم غذاء الفئران الكبيرة على ١٨-٢٥ % من البروتين وهو ما يخفض المعرات الكلية المستهلكة وحيث أن عدد السعرات التي يتناولها الحيوان تؤثر في حدوث الأورام لذا نجد أن الحيوانات التي تتناول غذاء مرتفعا في محتواه البروتيني تتعرض لفرص ضئيلة لتكوين الأورام وعلى العكس من ذلك فإن الغذاء الفقير في المحتوى البروتيني ينخفض تأثيره أي يرتفع التأثير النسبي للمواد المسرطنة كما يحدث مع صبغة الأزو ومع هذا

فإن إندام وجود البروتين في الغذاء لفترة معينة فقط قد يقلل من التأثير المسرطن لبعض المركبات على أهداف عضوية محددة .
ويرجح سبب تأثير نقص البروتين الغذائي في زيادة التأثير المسرطن للمركبات إلى إتخفاض عدد الإنزيمات المرتبطة (Endoplasmic) وما يتبعه من إنخفاض في إنخفاض التنشيط البيوكيميائي للمواد المسرطنة .

٢-٢-٢-٢-٢-٢ : الدهون (Fats)

لا يعتبر المحتوى الدهني في الغذاء عاملاً حرجاً (Critical factor) في أحداث الأورام إلا أن حدوث هذه الأورام في الغدد اللبنية في الفئران الكبيرة وربما في الإنسان أيضاً تزيد زيادة ملحوظة عند تناول الحيوان غذاء غني في محتوى الدهون بينما إنخفاض هذا المحتوى يعوق نمو الأورام .
وعند مساهمة الدهون في القيمة السعيرية للغذاء والمؤدى لزيادة مفرطة في وزن الحيوان نلاحظ إزداد التأثير المسرطن لكثير من المركبات الكيميائية المسرطنة لحد ما . هذا بالإضافة إلى أن النحافة أيضاً في الإنسان قد تساعد في تطور الأورام ربما في الأعضاء التي تتحكم فيها الغدد الصماء كذلك فإن إرتفاع نسبة الدهون في الغذاء له علاقة بحدوث سرطان الجهاز الهضمي .

٢-٢-٢-٣-٢-٢-٢ : المواد الكربوهيدراتية والنشويات (Carbohydrates & Starches)

إحتواء معظم الأغذية التجارية على النشويات والمعدة للتجارب ليس له تأثير فعال في أحداث الأورام بينما الأغذية النصف مصنعة والتي تحتوى على مواد كربوهيدراتية عالية الذوبان مثل الجلوكوز والسكروز قد تساعد في زيادة إمتصاص المادة المسرطنة عند وجودها في الغذاء وعليه تسرع من السمية وفي الإنسان فإن المخاطرة في حدوث سرطان القولون لها علاقة بإنخفاض المخلفات في الأغذية السريعة الهضم وعلى العكس عند إحتواء الأغذية على نسبة عالية من المخلفات والمواد العسرة الهضم .

٢-٢-٢-٤-٢-٢-٢ : المغذيات الدقيقة (Micronutrients)

يعتبر العديد من المغذيات الدقيقة مثل بعض الفيتامينات الخاصة والمعادن عوامل مساعدة هامة لتأثير كثير من الإنزيمات الأساسية وعليه فأى نقص

فوها يؤثر على العمليات الفسيولوجية بجسم الكائن الحى بالإضافة إلى الإستجابة إلى سمية وفارماكولوجية المواد والمركبات التى يتعرض لها الكائن الحى بما فى ذلك المواد المسرطنة .

فلفيتامين (أ) أهمية قصوى فى حدوث الأورام فإتخفاضه فى الغذاء يؤدى إلى حدوث سرطان القولون عند تعرض الحيوان إلى السموم الميكروبية مثل أفلاتوكسين ب المعروف عنه إحداث السرطان فى الكبد .

أما فيتامين هـ وبعض المركبات المضادة للأكسدة مثل بيوترات هيدروكسي تولوين (Butylated hydroxytoluene) وجالات البروبيل (Propyl gallate) والإيثوكسيكين (Ethoxyquin) عملت على تغيير فى حدوث السرطان فى أهداف عضوية معينة من الجسم والمتسببة عن مواد مسرطنة معينة وقد أمكن ملاحظة للتأثيرات فى بعض الحالات عند مستوى الجرعة المنخفضة من هذه المركبات مما قد يمكن الإقتراض بأن تأثير هذه المغذيات الدقيقة (Micronutrients) يرجع إلى مقدرتها على تضاد الأكسدة (Antioxidant) . هذا بالإضافة إلى أنه عند ارتفاع مستوى المواد المضادة للأكسدة يعزى التأثير مباشرة إلى التغيير فى مستوى الإنزيم (أساسا فى الكبد) والذي يؤدى بدوره إلى تغييرات فى عملية التنشيط والتحول لمواد غير سامة (Detoxification) لنواتج التمثيل الغذائى للمواد المسرطنة .

كذلك فإن المعادن لا تقل أهميتها عن الفيتامينات فقد وجد أن مشتقات السيلينيوم مع ألفا-توكفيرول تودى إلى إنخفاض فرصة تكوين الأورام فى حين أن فقر الغذاء فى الماغنسيوم يؤدى إلى الإصابة بسرطان الدم فى بعض سلالات الفئران الكبيرة وبالمثل فإن إنخفاض محتوى الغذاء من الأيودين يسبب أورام فى الغدة الدرقية نتيجة للإختلال فى التوازن الهرمونى بين غدتى النخامية والدرقية.

٣-العوامل المختصة بالعقل والمتحكمه فى حدوث السرطان (Host : Controlled Factors)

٣-١-النوع والسلالة (Species and Strain) :

نظرا للإختلافات القائمة بين الأنواع والسلالات المتعددة فإن المتوقع أن يحدث أيضا إختلافات فى الإستجابة للمركبات المسرطنة بالإضافة إلى الإختلافات البيئية والتغذية وأسلوب المعيشة . وعليه فلا أحد يتوقع تساو

الإستجابة للمواد والمركبات المختلفة وخاصة المسرطنة منها ، لذا نجد فى حالة الطب والأطباء فإنهم يتعاملون مع المرض كل بحالته فوكون وصف العقار وجرعته متمشية مع حالة المريض بينما فى حيوانات التجارب وخاصة تلك السلالات المتشابهة وراثيا سواء فى الفئران الكبيرة أو الصغيرة يمكن أستخدامها والتحكم فى الظروف المتلى التى تعيش فيها كما وتتناول غذاء موحدا بالإضافة إلى التشابه الدقيق فى معاملتها ونتيجة لكل هذا التشابه يكون التشابه بينها فى الإستجابة للمركبات المسرطنة أما فى الإنسان فالوضع يختلف كلية نظرا لتعقيد عملية حدوث السرطان .

كثير من المركبات المسرطنة تحتاج إلى تنشيط بيوكيميائى كما تمر بعمليات حيوية كيميائية لتحويلها إلى مواد غير مامة أثناء عمليات التمثيل الغذائى والصورة النشطة من المركب تهاجم جزيئات وأهداف معينة بالخلية وعند طور محدد من أطوار الإقتسام المباشر وفى نفس الوقت فسلل الخلايا التى تكونت بها الأورام تأخذ فى الإزدىاد وهذه تتأثر بدرجة فعالة بالعوامل الخاصة بالعائل ، وعليه تعتمد كل الخطوات السابق ذكرها على نوع وسلالة العائل (Strain, species-dependent) .

٣-٢-العمر: Age

يعد عامل العمر عامل متغير وهام فى دراسة حدوث السرطان وعموما فى معظم الحالات كلما صغر عمر الحيوان كلما إرتفعت حساسيته لمعظم المركبات الكيماوية المسرطنة وقد ينطبق ذلك أيضا على الإنسان فتشير المعلومات السائدة حديثا عن حدوث سرطان الرئة نتيجة لتدخين السجائر يوميا إلى إنخفاض حدوثه فى اليابان عن مثوله فى الولايات المتحدة الأمريكية حيث بدأ التدخين متأخرا وبصورة مزمنة فى اليابان بالمقارنة بالولايات المتحدة .

كذلك فإن أحتمال التعرض الوظيفي للمواد المسرطنة والذي يصحب تنافدية لا يظهر مخاطر تأثيره فى الأفراد المتقدمة فى السن ربما قد يرجع إلى سببين أولهما إحتمال إنخفاض حساسية هؤلاء الأفراد المتقدمين فى العمر أو قد يكون لطول فترة حضنة تكوين الورم وتقدم العمر يعملان على استبعاد ظهور المرض .

وتنتقل بعض المركبات المسرطنة إلى الأجنة عن طريق الحواجز المشيمية وفي بعض الحالات الأخرى تجد أن النظام الإنزيمي اللازم لتكوين نواتج التمثيل النشطة قد تم تطوره ونموه في الأجنة ليعطى مستوى كافٍ من المركبات الوسطية (Intermediates) اللازمة كذلك قد يتكونون في الأمهات المركبات الوسطية النشطة والتي تكون في صورة يمكن نقلها وإسبابها إلى الأجنة عن طريق النظام الإنزيمي . هذا بالإضافة إلى أن بعض المركبات المسرطنة والتي لا تحتاج إلى أى نظام إنزيمي لتطورها إلى الحالة النهائية النشطة المسرطنة مثل مركبات ألكيل نيتروز يوريا (Alkylnitrosoureas) تصل إلى أقصى درجات تأثيرها عبر المشيمة . ولأسباب غير واضحة بالضبط وجد أن مركب ميثيل نيتروز يوريا (Methylnitrosourea) أقل تأثيراً عن مشابهة الإيثايل كمادة مسرطنة غير المشيمة .

لذا فمن المحتمل حدوث السرطان في الأطفال يكون نتيجة التعرض للمواد المسرطنة عبر المشيمة ففي حالات هامة وحديثة اكتشف أن اللقيحات في سن ما قبل البلوغ أصيبت بنوع نادر من سرطان الرحم والذي يرجع أصله إلى أن أمهاتهم قد عولمت بجرعات مناسبة من هرمون (Diethylstilbestrol) حتى يتم حمل هذه الأمهات بنجاح .

كما تظهر الحيوانات الحديثة الولادة حساسية لبعض المركبات المسرطنة أعلى مما تظهره تلك الأكبر عمرا وذلك من نفس النوع فمثلا عند حقن صغار الفئران الصغيرة الحديثة الولادة بأى مادة من مواد السرطنة يؤدي هذا الحق إلى ظهور الأورام والتي تتكون مبدئياً في الكبد والرئة بعد مضي عام تقريبا من هذه المعاملة ، بينما لا تحدث المركبات الهيدروكربونية الأروماتية عديدة الحلقات سرطان الكبد عند استخدامها على صغار الفئران الصغيرة أو الكبيرة البالغة إلا أنها تحدث هذا المرض في نفس النوعين حديثي الولادة . وبالمثل فإن أفلاتوكسين ب أخفق في إظهار تأثيره المسرطن في الفئران الصغيرة قبل الفطام في حين نجحت في إحداث الأورام في الفئران التي عولمت بالمركب وقت الولادة .

٣-٣- الجنس وتوازن الغدد الصماء (Sex and Endocrine Balance)

أظهرت نتائج الأبحاث أن بعض أنواع السرطانات تصيب الرجال أكثر من الإناث والعكس صحيح كذلك الحال مع حيوانات التجارب حيث

تصيب بعض الأهداف العضوية ويتكرر أكبر في جنس عن الآخر حتى ولو لم تصاب الغدد الصماء فمثلاً يسبب مركب ن-2-فلورينيل أسيتاميد (N-2-fluorenylacetaimide) سرطان كبد ذكور الفئران الكبيرة بالرغم من أن إنثائها ليست مقاومة كلية بينما على الجانب الآخر نجد أن المركب أمينو أرتولوين (O-aminazotoluene) يعتبر لحد ما أكثر نشاطاً في إناث الفئران الصغيرة عن ذكورها في إحداث سرطان الكبد.

وبالرغم من أن كلا المركبين داي ميثل أو داي إيثل نيتروزامين يتسببا عادة في حدوث سرطان الكبد وليس دائماً يتماوى تأثيرهما على كلا الجنسين وهذا لا يمنع من وجود عديد من المركبات المسرطنة التي تؤدي إلى حدوث أورام في رئة الذكور والإناث على حد سواء وينفس التكرار والتعدد .

في حالات الأهداف العضوية غير الغدد الصماء فإن التأثير المرتبط بالجنس ينشأ في أغلب الأحيان من النشاط الإنزيمي المعتمد على الجنس واللازم لتحويل مركب قبل مسرطنة (Procarcinogen) إلى الصورة المسرطنة النشطة والنهائية فمثلاً في حالة حدوث سرطان الكبد في الذكور عند تعرضهم إلى المركب ن-2-فلورينيل أسيتاميد فإن ذلك يكمن في مستويات إنزيم سلفو ترانسفيريز (Sulfotransferase) الذي ينتج إستر الكبريتي للمركب (N-hydroxy-N-2-fluorenylacetaimide) ومستوى الإنزيم في ذكور الفئران الكبيرة يصل إلى ٦-٨ مرات أعلى من مثيله في إنثائها .

وبالتالي فإن اختلاف الحساسية للمواد المسرطنة باختلاف الجنس تتبع من الاختلاف في مقدرة الإنزيمات على تحويل المادة السامة لغير سامة .
الغدد الصماء ذات أهمية كبيرة بالنسبة للنمو السرطاني في أنسجة الغدد الصماء الحساسة مثل الغدد الجنسية (Gonads) ، غدة الأدرينالين ، البروستاتا والثدى . هذا بالإضافة إلى أن تفسير التوازن الهرموني خاصة عند إستئصال الغدد الجنسية أو إضعافها طبيعياً (Hypophysectomy) التي قد تؤثر على عملية السرطنة . كذلك فإن العمر يلعب دوراً هاماً في مدى إستجابة الأفرز الداخلي وعليه التعرض لأي من المواد السامة ذات المول إلى أعضاء الغدد الصماء الحساسة قد تؤثر بطريق غير مباشر على أعضاء أخرى .

والتأثير طويل المدى للمركبات الكيميائية على توازن الغدد الصماء يجب أخذه في الإعتبار فلهورمونات التي تحتويها المركبات المستخدمة لمنع الحمل بالقم ذات تأثير مختلف كلية في الحيوانات المختلفة الإستخدام المستمر

المركبات والتحضيرات النشطة هومونيا أدت إلى تكوين الأورام في الفئران الكبيرة وخاصة في الثدي .

٣-٤- عوامل مناعية (Immunologic factors)

وجد في بعض الحالات أن العوامل المناعية تعمل على تغيير معدل نمو الأورام كذلك يعتقد أن الجهاز المناعي في الكائن الحي هو المسؤول عن ارتفاع حساسية الحيوانات حديثة الولادة للمواد المسرطنة ، حيث أن بعض أنواع وسلالات الحيوان إما أن تكون غير موجودة كلية أو أنها منخفضة عن الحيوان البالغ ، وعليه يخفق الجهاز المناعي في التعرف على الخلية التي حدث بها الورم أو كونها خلية غير طبيعية .

٤- التمثيل الغذائي للمسرطنات (Metabolism of Chemical Carcinogens)

يوجد نوعين من المواد الكيميائية المسرطنة : الأولى تتكون من المواد ذات التأثير المباشر والتي لا تحتاج إلى أى عمليات تمثيل غذائي لتنشيطها وتتحول عادة إلى مواد غير سامة وتقعد قدرتها على المسرطنة نتيجة التمثيل الغذائي للحيوان .

وهكذا نجد أن النشاط النمسي لها يتوقف أساسا على عملية التحول إلى مواد غير سامة (Detoxification) بالرغم من أن ثبات المادة الكيميائية أثناء الانتقال والنفاذية خلال الأغشية وما شابه ذلك تلعب دورا هاما . وعملية تحول المواد الكيميائية لأخرى غير سامة يتوقف على التركيب البنائي للمادة ونوع الكائن الحي و السلالة والظروف البيئية .

والمركبات المولدة مثل (Methyl methane-sulfonate) تتحول لمادة غير سامة عن طريق تفاعل من النوع (SN_2) بالمواد النيوكليوفيلية كالبروتين والماء وإنزيمات الإستيريزات مع إمكان حدوث تفاعلات الأكسدة على مجموعة الألكيل . أما الحلقات الأروماتية فقد يحدث لها تفاعلات تحلل مائي (Hydroxylation) نتيجة مركبات فينولية إما أن تفرز بحامض الجلوكورونيك (Glycuronic) أو حامض الكبريتيك ثم تفرز .

هذا بالإضافة إلى إدخال مجاميع الهيدروكسي في حلقة الفينيل قد يزيد أو يخفض عملية التحلل المائي للألكيل أو إسترات الأريل ألكيل وتخفض قوة المادة المسرطنة .

نفس الإعتبارات بالنسبة لعملية تحول المركب الكيماوى إلى مادة غير سامة وميكانيكيته ينطبق على مركبات الخردل النيتروجينى فوجد أن مركبات الخردل الناتجة من حلقة أروماتية أو حلقة غير متجانسة يكون نصف الوقت لبقائها داخل الكائن الحى أطول نسبيا عن الخردل الأليفاتى ولهذا السبب تعتبر المركبات الأولى ذات تأثيرات جهازية .

والتفاعل فى إتجاه مواد التفاعل المحية للنواء تتحكم أيضا فى الهدم التحلى لمادة اللاكتون (Lactone) والمواد المشابهة بناتيا وحلقيا وعليه يصبح المركب β -Propiolactone أكثر تأثيرا كمادة مسرطنة عن المشابهات نتيجة لهذا التفاعل فمعدل التحلل المائى للمركبات ذات للتأثير المباشر والذي يحدث إما بواسطة الماء الموجود فى الكائن الحى أو تتوسط فى حالة الإسترات عن طريق الإنزيمات ذات العلاقة بعملية حدوث السرطنة مثل هذه المواد يحدث لها أيض تحول إلى عدم سمية بواسطة الأحماض الأمينية الكبريتية والبيبتيدات مثل الجلوتاثيون منتجة فى الواقع حمض ميركايتوبوريك المقابلة أو المرادفة .

كذلك فإن مثل هذه التفاعلات تنتج مركبات أكثر سمية بسبب تفاعلها مع الإنزيمات الضرورية لحياة الكائن الحى وذات التأثير المسرطن المنخفض عما يكن متوقع من طبيعة التفاعل لمثل هذا النوع من المواد المسرطنة .

٤-١-المسرطنات ذات الحاجة للتشيط البيوكيميائى:

(Carcinogens Requiring Biochemical Activation : Pocarcinogens)

معظم المركبات المسرطنة الموجودة فى البيئة تنتمى إلى هذه المجموعة وهى مركبات ثابتة كيميائيا عادة وعلى العكس من ذلك فإن المركبات المسرطنة ذات التأثير المباشر والنشطة كيميائيا لا تستمر أو تبقى فى البيئة . تتعرض هذه المركبات قبل مسرطنة لكم هائل من التفاعلات داخل جسم الثدييات علاوة على الفعل البكتيرى وتكون نواتج التمثيل المنشطة الناتجة جزء صغير جدا من جرعة المادة لذا عند دراسة تأثير العقاقير أو المواد المضافة للطعام أو المبيدات فلا يجب أن تعتمد فقط على نواتج التمثيل الأساسية إنما لابد من التقدير الكمى ومعرفة هذه الجزئية الصغيرة من نواتج التمثيل والتي تكون نشطة وتتواجد كموا قبل مسرطنة بالإضافة إلى الأخذ

في الاعتبار تأثير الوجود البكتيري في القفلة الهضمية . تتشطر مادة السيكاسين (Cycasin) وهي عبارة عن بيتا-جليكوزيد لمركب ميثيلا سوكسي ميثانول (Methylasoxymethanol) في الحيوانات البالغة فقط بواسطة الإنزيمات البكتيرية بينما مع مركبات أخرى فإن البيئة البكتيرية تلعب أساسا دورا فسي تحول المادة لمادة غير سامة عن طريق مقدرتها على التحلل المائي والإختزال .

وبعض المواد المسرطنة تحتاج إلى سلسلة من خطوات التنشيط فمركب ن-٢-فلورينيل أسيتاميد كأمين أروماتي يحتاج أولا إلى هيدروكسلة على ذرة النيتروجين (N-hydroxylation) فتكون مسرطنة تحت ظروف لا يكون فيها المركب الأصلي مسرطن ولأن الناتج ليس نشطا بدرجة عالية فهو يحتاج إلى إستبدالات أخرى والتي يحصل عليها من أسترة (Esterification) مجموعة ن-هيدروكسي بالكبريتات أو ربما الخلط وهكذا يعطى مادة كيميائية ذات صفات مؤلفة فالمادة الكيميائية لابد من تحويلها مباشرة أو عن طريق التنشيط الكيماوي إلى مركب إلكتروفيلى ذو صفات ثابتة ومقدرة تفاعلية حتى يتحول إلى مادة مسرطنة وبالتالي تكون الأورام داخل الخلايا .

وكما ذكر مسبقا فإن مادة ن-٢-فلورينيل أسيتاميد ليست مسرطنة عند تعرض الحيوان لها بسبب تفاعلها الجانبى السريع قبل وصولها إلى الهدف كذلك فبعض المواد المؤلفة تتعرض لتفاعلات مشابهة وتصبح أقل في تأثيرها المسرطن عما يتوقع لها تبعا لتركيبها البنائى .

أما مركبات ألكيل نيتروز يوريا (Alkyl nitrosoureas) ومركبات ألكيل نيتروز يوريثان (Alkyl nitrosourethan) والتي لها المقدرة تبعا لتركيبها البنائى على النفاذ إلى الأعضاء وأغشية الخلايا ثم إنفراد الأيونات النشطة من أيون ألكيل كربونيم (Alkyl carbonium) داخل الخلايا بواسطة ميكانيكية التحلل المائي التلقائى وهي من بين أخطر وأقوى الكيماويات المسرطنة وتتوقف مقدرتها المسرطنة على :

١. وصولها إلى الخلايا الأكثر حساسية والمحتوية على أهداف مناسبة .
٢. مقدرتها على تكاثر وإزدياد الخلايا الغير طبيعية الناتجة .

٤-٢- التداخل بين ممثلات المادة المسرطنة والعوامل الخاصة بالكانن
(Interaction of carcinogen metabolites with host factors)
نتيجة تكون المنتجات الملونة داخل الأنسجة المختلفة فقد لوحظ أن
مركبات صبغة الأزو المسرطنة تتفاعل مع بروتينات الكبد فى الأنواع
الخاصة وترتبط المكونات اللونية للصبغة المعتمدة على درجة الحموضة مع
بروتينات النسيج .

كذلك تحتوى البروتينات على المواقع الأساسية للتفاعلات فى التيروسين
(Tyrosine) والتيروسين (Tyrosine) والميثيونين (Methionine) وربما الهيمستكين
(Histidine) وهي مركبات تفاعل نيوكليوفيلية (Nucleophilic eactants) يوجد
عديد من التغيرات المحتمل حدوثها للأحماض النووية كالتفاعل مع حمض
الأدينيليك (Adenylic acid) عند الموقع ٣ أو مع حمض الجوانيليك (Guanytic
acid) عند ذرة الأكسجين رقم ٦ .

كما يوجد أنواع من المركبات المسرطنة وخاصة الأروماتية عديدة
الحلقات فتؤدى إلى عملية أريلة (Arylation) أو Arylamidation فى حمض
الديزوكسي والريبو نيوكليك على موقع الكربون رقم ٨ لحمض الجوانيليك
(Guanytic acid) وهو تفاعل رئيسى وأيضاً على الموقع رقم ٣ فى حمض
الأدينيليك (Aclenylic acid) وهو تفاعل صغير (minor) .

طريقة فعل المواد الكيماوية المسرطنة

(Mode of Action of Chemical Carcinogens)

تتداخل المشتقات المحبة للإلكترونات (Electrophilic) للكيماويات
المسرطنة مع مكونات الخلية الكبيرة النيوكليوفيلية (Nucleophilic
Mocromolecules) .

وتوجد عدة نظريات إبتنقت من مثل هذه التداخلات وما يتبعها فمثلاً ما
يحدث من مركبات صبغة الأزو المسرطنة وإرتباطها مع البروتينات الكبدية
وليس مع أى نسيج أو عضو آخر وأن الأورام المتكونة تخفق فى ربط صبغة
الأزو المسرطنة كل ذلك يؤدى إلى الإقتراح بأن هذه الأورام المتكونة قد
فقدت الأهداف التى تحتاجها لربط صبغة الأزو وهذه الحقائق هى المساعدة أو
الأساس لنظرية حذف البروتين (Protein deletion theory) ومعرفة سبب حدوث
السرطان .

وتعطى مقاييس التشاط الإشعاعى مسببات متشابهة مع المركبات الهيدروكربونية الأروماتية متعددة الحلقات فالتشاط الإشعاعى والذي يعطى إشارة عن نواتج التمثيل الغذائى للهيدروكربونات يرتبط مع بروتين أنسجة حساسة بينما يغيب تولجده فى الأورام المتكونة . كذلك فبعض البروتينات الخاصة والموجودة فى الأنسجة الطبيعية قد لا تتواجد فى الأورام المتكونة. وتؤكد نتائج التجارب أن مجموعة البروتينات (Electrophoretic : slow h2) يكون وجودها منخفضا فى الأورام .

وتشير افتراضات الطفرات الجسمية (Somatic Mutation hypothesis) أن السرطان ينشأ من تغيرات معينة فى المادة الوراثية يستمر التغير على مدى الأجيال أثناء تكاثر الخلايا التى حدث بها التغير الوراثى . والحدث المسرطن قد لا يستدعى تغيير فى المادة الوراثية إنما تغير ثابت فى عملية الإنتاج وعليه فقد ينشأ السرطان من ظاهرة تشبه عيب فى التمييز . بالرغم من أن المواد قبل المسرطنة (Procarcinogens) ليست مواد مطفرة فى أنظمة اليكتيريا أو الثدييات إلا أن المواد الوسطية الإليكتروفيلية الناتجة من التمثيل الغذائى أو المصنعة غالبا مواد عالية فى قدرتها المطفرة . وإنزيمات الإصلاح (Repair enzymes) قد تلقى بعض الضوء على الحساسية لحدوث السرطنة فهي فى الواقع أنظمة معقدة تتكون من سلسلة من الإنزيمات المتخصصة والتى تعمل على :

١. إزاحة (Remove) الجزء التالف من حمض اليزوكسي نيوكليك.
٢. تنسج جزء جديد مبني على الإنتساج للجزء الذى لم يتأثر والمكمل للحمض .
٣. إدخال هذا الجزء الجديد المنسوج .
٤. لصق هذا الجزء الجديد المتكون فى مكانه بالحمض لبناء أو تكوين النسيج الوراثى الكلى بما فيه من معلومات وراثية وتحث الظروف المعملية (In Vitro) فإن المواد المسرطنة تكون أكثر تأثيرا عند إدخالها فى نظام يعرف عنه نقص فى إنزيمات الإصلاح وهذا يؤكد أهمية الحمض كجزئ وهدف أساسى .

الباب العاشر

المعقمات الكيماوية

المعقمات الكيماوية (Chemosterilants)

يعتبر التلوث البيئي بالمركبات الكيماوية المختلفة و السموم و الملوثات البيئية بما فيها الأسمدة الكيماوية والمبيدات من أهم تحديات العصر التي جابهها الإنسان والحويون على حد سواء - وقد ظهرت في السنوات الأخيرة مجموعة من المشاكل المعقدة نتيجة للتوسع في إستخدام المبيدات بفرض مكافحة الآفات والحد من أضرارها .

و كنتيجة حتمية للتلوث البيئي والرغبة الصادقة في الحفاظ عليها دون تلوث ، فقد إتجهت أنظار العلماء لإيجاد وسائل بديلة للمكافحة مع الإحتفاظ بنظافة البيئة دون تلوثها . وقد كان إستخدام المعقمات الكيماوية من أبرز وأكثر طرق المكافحة نداء وجنبا لاهتمام العلماء المتخصصين ، مثلها في ذلك مثل استخدام الإشعاع الذي أدى استخدامه إلى نجاح إبادة حشرة (Screw worm fly : *Cochliomyia hominivorax*) في جزيرة (Curacao) من مساحة ١٧٠ ميل مربع وترك أثر كبير في تقدم هذا النوع من الأبحاث ، كما اعتبرت إبادة هذه الحشرة من ولاية فلوريدا و ولايات أخرى في الجنوب الشرقي من الولايات المتحدة الأمريكية من أتجح أعمال المكافحة التي تمت في هذا العصر فقد تم نشر ٣ ١/٤ بليون عناء مشعة للذبابة على مسلحة قدرها ٨٥٠٠٠ ميل مربع وعلى مدى ١٧ شهر مما أدى إلى القضاء عليها .

وفكرة التعقيم كطريقة من الطرق الممكنة لمكافحة الآفات ليست بالحديثة إنما نادى بإستعمالها kniping ١٩٣٧ كما اشار حديثا إلى إمكان إحداث التعقيم بإستخدام المواد الكيماوية ، ومدى تفوقها على الطرق الأخرى المستخدمة في المكافحة مثل المبيدات ، علاوة على تميزها على طريقة التعقيم بإستخدام الإشعاع حيث أن الطريقة الأخيرة لها بعض التحفظات على إستخدامها حيث تحتاج لنشر عدد كبير جدا من الذكور المعقمة في البيئة الامر الذي قد يكون غير مرغوب فيه من جهة وصعب تنفيذه من الجهة الأخرى ، هذا علاوة على ارتفاع تكاليف مثل هذه الطريقة من التعقيم (الإشعاع) فمن معدات خاصة الى تربية الى نقل الحشرات المعقمة إلى المكان الذي ستعشر به ، بالإضافة إلى أن التعقيم بإستخدام الإشعاع يكون

أكثر تأثيراً على طور العزراء فقط وقد أثبتت الأبحاث أن الجرعة من الإشعاع التي تكون مؤثرة عليها قد تؤدي إلى خفض درجة التنافس بينها وبين مثيلتها الطبيعية أو حتى قد تكون مميتة لكثير من الحشرات مثل خنفساء *Anthonomus grandis* Boh. وعليه فقد اتجهت الأنظار إلى إيجاد طريقة أخرى لتعقيم الذكور وتكون أسهل إستعمالاً و أرخص تكاليفاً وذلك بإنتاج كيمويات يكون لها نفس تأثير الإشعاع وبذا يمكن القضاء عليها في الطبيعة دون حاجة إلى تربيتها في المعمل ثم نشرها في البيئة التي توجد بها فيمكن جذبها إلى هذه المواد الكيميائية التي أطلق عليها المعقمات الكيميائية (Chemosterilants) عن طريقة المصائد الضوئية أو المواد الجاذبة الجنسية بعدما تستطيع أن تتزاوج في الطبيعة من الجنس الآخر فيقل إنتاج البيض المحضب ، كما ويمكن معاملة أماكن تواجدها بهذه المواد الكيميائية المعقمة .

وقد أفاد Knipping ١٩٣٧ بأن الأقوات ذات الأعداد القليلة والتي يمكن تربيتها في المعمل وتعيمها ثم نشر ذكورها في البيئة بحيث يزد عددها عن العدد الموجود في الطبيعة بمقدار ٥ أو ١٠ أضعاف ، مع إستمرار تغذية وإمداد البيئة بمثل هذا العدد من الذكور المعقمة ، مما يؤدي بدوره إلى عدم تكاثر الإناث الطبيعية الموجودة في الطبيعة والتي تتزاوج مع تلك الذكور المعقمة - وحتى ١٩٥٨ لم يكن هناك أي إشارة إلى إستعمال المعقمات الكيميائية في مكافحة ولكن كان هناك بعض الأبحاث التي أجريت على التأثير السام لهذه المواد على الخلايا ومدى تأثيرها ومقدرتها على إحداث الطفرات وخاصة حشرة الدروسوفلا (*Drosophila*) وقد ظهر الإصطلاح معقم كيميائي (Chemosterilant) عام ١٩٦٠ ويعرف هذا الإصطلاح بأنه المادة الكيميائية التي إذا تعرضت لها الأفة سلبتها القدرة على إنتاج الصغار و هذا الإصطلاح لا يحدد الميكانيكية التي يعمل بها المركب ولكنه يضعه في مرتبة التأثير البيولوجي والتي يمكن مشاهدتها في المعمل أو البيئة فهذه المركبات الكيميائية قد تؤثر على الذكور فقط فتسمى بالمعقمات الكيميائية الذكورية (Male Chemosterilants) أو الإناث فتسمى (Female chemosterilants) وقد تعقم كلا الجنسين ف يطلق عليها (Male-Female-Chemosterilant) أما تلك المواد التي تتدخل أو تؤثر تأثيراً مباشراً أو غير مباشر على المقدرة التزاوجية للذكور سواء بمنعها أو بتقليلها أو منعها فلايصح أن يطلق عليها بمعقمات كيميائية (Chemosterilants) كذلك فقد يكون لهذه المواد تأثيراً مؤقتاً أو

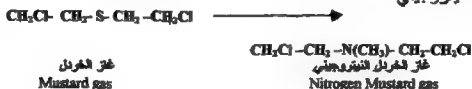
مستقيماً وقد يظهر تأثيرها في الحال لو قد يظهر التأثير بعد فترة وأهم الباحثين الذين ساهموا في مثل هذه الأبحاث *Auerbach* عام ١٩٤٧ والتي أثبتت أن غاز الخردل (*Mustard gas*) والمركبات المشابهة تستطيع إحداث طفرات في منطقة الخلايا الجرثومية كذلك *Haddow* وآخرون عام ١٩٤٨ حيث درس التأثير المململ لمركبات من موكبات (*Aryl-2-halogenoalkyl amines*) أما العالم بيرد وآخرون (*Bird et al*) عام ١٩٥٠ فاثبت أن الكيماويات الموكلة تحدث عقمًا في الكائنات المعاملة به أما العالمان جولد سميث و فرانك عام *Goldsmith and frank* فأشارا إلى أن مركب أمينوبترين (*Aminopterin*) يعتبر مضادا لحمض الفوليك (*Folic Acid Antagonist*) ويحدث العقم في الإناث المعاملة به أما العالم ميتلين وآخرون *Mitlin et al* عام ١٩٥٧ فدراسوا تأثير هذه المواد على وضع البيض في الذبابة المنزلية وأثبتوا أن هذه المواد تؤدي إلى تقليل وضع البيض كما أشار *La Breque* وزملائه ١٩٦٠ ، ١٩٦١ إلى تأثير هذه المواد على عمليات التمثيل الغذائي ، وتعقيم الحشرات الكاملة للذبابة المنزلية .

وفي الواقع فإن هؤلاء الأفراد أناروا الطريق إلى متابعة مثل هذا العمل من الأبحاث ، مما أدى إلى تخليق مواد كيماوية معقمة جديدة تكون أكثر أماناً وسلامة للمستغلين بها ولحيوانات المزرعة ولهذا فقد تبنت وزارة الزراعة الأمريكية هذا النوع من الأبحاث لإيجاد الكيماويات المعقمة للذبابة الفاكهة و فراشة (*Codling moth*) وغيرها من الحشرات .

وكان من أهم المقالات التي نشرت عن صفات المعقمات المختلفة وتأثيرها هو ما قام به *Smith - La Breque - Borkovec* فيوجد الآن ما يقرب من ٤٠٠ بحث عن تأثير هذه المواد وبالرغم من كثرة الأبحاث في مجال التعقيم بالكيماويات إلا أنه لم توجد الوسيلة أو الطريقة العلمية للمكافحة على نطاق واسع حتى الآن و إنما ما يجب وأن يذكر أن هذه الأبحاث قد أفادت كثيراً في معرفة الآفات وسلوكها وطبائعها الجنسية وتكوينها الوراثي وغيرها من عوامل تساعد على إمكانية الحصول على طريقة عملية وفعالة لمكافحتها .

وترجع المعلومات عن المعقمات الكيماوية إلى الأبحاث التي أجريت أثناء الحرب العالمية على الغازات السامة ومن بين الكيماويات التي استعملت في مجال الحرب غاز الخردل (*Mustard gas*) فقد اكتشف أن تأثيراً طويلاً باستبدال ذرة النتروجين بدلا من الكبريت في جزيء غاز الخردل يؤثر إلى

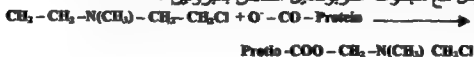
حد كبير على فاعلية الغاز وقد أطلق على المادة الجديدة اسم غاز الخردل النيتروجيني :



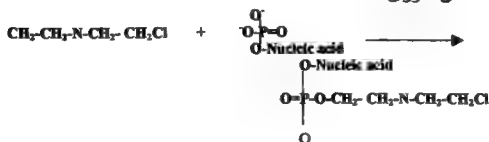
و أثناء دراسة خواص غاز الخردل النيتروجيني وجد أنه يتلف الأنسجة الليمفاوية والأعضاء التي تحتوى على خلايا سريعة الانقسام وهذا ما ادعى إلى الاعتقاد أن غاز الخردل النيتروجيني قد يكون مفيدا في علاج مرض السرطان وسرطان الدم .

وقد حث قسم أبحاث الحشرات في وزارة الزراعة الأمريكية عام ١٩٦٠ إلى ضرورة عمل مسح (Screening) للمركبات الكيماوية للحصول على تلك التي تصلح لأن تسبب العقم في الآفات وتكون آمنة الاستعمال فى نفس الوقت كانت البداية هي إيجاد العلاقة بين النشاط التثاثيرى والتركيب لكل مؤثر منها لإختيار أحسنها من حيث التأثير وتلافت الأفكار والنتائج النظرية مع العملية لإيجاد العلاقة القائمة بين المعقمات الكيماوية والمركبات التي تعمل ضد الأورام (Anti tumor) والمستخدمه في علاج أمراض السرطان حيث أن الجهاز التناسلى يحتوى دائما على خلايا سريعة الانقسام مثلها فى ذلك مثل الأورام السرطانية في كون خلاياها سريعة الانقسام . وقد أكدت النتائج العملية أن معظم المعقمات الكيماوية التي اكتشفت تنتمى إلى أحد الأقسام المعترف بكونها ذات تأثير فعال على أورام السرطان.

فبعد ذوبان غاز المستارد النيتروجيني (Nitrogen Mustard) في سوائل الجسم فإن ذرة الكلورين تتفصل تاركة ناتجا وسطيا سرعان ما يتفاعل ويتحد مع عديد من الجزيئات فى الخلية ويعرف التفاعل بتفاعل الألكلة (Alkylation) والتي تشمل أيضا اتصال مجموعة نشطة فعالة على جزيء الخردل مع مجموعة الكربوكسيل الخاص بالبروتين :



أو تتصل المجموعة الفعالة في جزيء الخردل مع مجموعة الفوسفات في الحامض النووي :



ويوجد عديد من الأنجاءات (Approaches) لمكافحة الآفات باستخدام المعقمات الكيميائية والتي أحيانا يطلق عليها بالمكافحة الوراثية و تجتمع كلها في مبادئ واحدة وغرض واحد ، ألا وهو استخدام التقنيات التي تستخدمها الآفة في إهلاك نفسها بنفسها و تعرف هذه التقنيات بالمكافحة الذاتية (Autocidal Control) أو بتقنية تعقيم الذكور (Sterile - Male - Technique : SMT) أو أحيانا يطلق عليها حشرات معقمة (Sterile - Insect-Technique: SIT) أو تقنية إطلاق حشرات معقمة (Sterile- Insect-Release : SIR) وهذا هو الأكثر شيوعا وهناك أيضا تقنيات متعددة بغرض المكافحة إلا أنها مازالت في صورة نظرية لم تدخل حيز التطبيق أو التطبيق الميداني بعد وذلك مثل استخدام العرق (Races) الغير متجانسة فتؤدي لإتقراض العرق (Race suicide) باستخدام الهجن المعقمة (Steriled Hybrids) .

وتوجد آراء متعددة نحو اعتبار تقنية الحشرة المعقمة (Sterile - Insect-Technique: SIT) ضمن المكافحة البيولوجية (Biological control) حيث أننا نستخدم حشرات حية والبعض يميل الى وصفها تحت المكافحة الطبيعية أو

الكيميائية عند إستخدام تقنية (Ionizing Radiation Technique : I R T) أو المعقمات الكيميائية (Chemosterilants) كذلك فقد أتجه البعض إلى النظر إليها كتقنية بيوكيميائية حيث أنها تتداخل مع سلوكها أو تختص بمدى تطور الكثافة العددية للأفة المراد مكافحتها حيث أنها ترتبط بالإبادة الكلية ، كما حدث مع ذبابة الدودة الحلزونية (Screw Worm fly) و ذبابة الفاكهة *Ceratitis Capitata* من المكسيك والولايات المتحدة الأمريكية وجزيرة (Curacao) وأصبح الاصطلاح حشرات معقمة (Sterile - Insect- Technique: S I T) لا يفى بالمضمون المرجو منه حيث أن إستخدامه مقيد (Restricted) ببعض الاعتبارات التي منها العزلة التامة للمكان الذي تتواجد فيه الآفة المراد مكافحتها والحاجة العامة إلى الأشخاص المتمرنين على تربية مثل هذه الآفة بالإضافة إلى العامل الإقتصادي لمثل هذه الإبادة ، وعليه كان لابد من إعادة النظر في مثل هذه التقنية حتى تكون متسعة لتحوي بين طياتها الإستخدام في بروجرام إدارة الآفات المتكاملة أي (Integrated Pest Management : IPM) وذلك حتى يمكن الوصول إلى مدى واسع من المكافحة يشمل كل من خفض الكثافة العددية للأفة وإبانتها من جهة والحجر الصحي من جهة أخرى (Preventive Quarantine) . حيث درجة نجاح إستخدام تقنية الحشرات المعقمة (SIT) مع طرق أخرى من التقنيات يتوقف على الفرض من البروجرام المتبوع في المكافحة ففي بروجرام الإبادة تكون تقنية الحشرات المعقمة (SIT) بمفرده كافية لإبادة الآفة ذات الأعداد القليلة وعلى عكس ذلك فتعتبر واحدة من عدة تقنيات لإستخدامها في بروجرام المكافحة المتكاملة للآفات (IPM) .

فالمكافحة الوراثية تتطلب الإكثار العددي وتعقيم ونشر هذه المجاميع المعقمة في البيئة لتختلط مع الأفراد الطبيعية في هذه البيئة مؤدية إما إلى انخفاض في الخصوبة (Fertility) أو تحت بعض الظروف لإبادة هذه الآفة بعكس ما يحدث بإستخدام المبيدات في المكافحة الكيميائية والتي تكون فعالة جدا واقتصادية عند أستعمالها مع الآفات ذات الأعداد الكبيرة . وعليه فإنه من الأجدر عند إستخدام المكافحة الوراثية أو عند إستخدام الآفات الغير متكافئة لابد من تخفيض الكثافة العددية للأفة مسبقا ، وذلك بإستخدام أى من الطرق أو التقنيات المختلفة مثل المكافحة البيولوجية أو المكافحة الزراعية

وذلك حتى لا يحدث ضرر لأي من مكونات النظام البيئي
(Environmental Ecosystem Component Hazards) .

لقد وضع Knipling الأساس النظرى لاستخدام التعقيم كوسيلة أو طريقة لتقليل أو خفض قوة التكاثر فى الآفات المراد مكافحتها وحيث أن مكافحة الحشرات بالتعقيم لا تشتمل على القتل المباشر ، فإن المعقمات الكيماوية يمكن اعتبارها كيماويات تعمل بطريق غير مباشر . ويعتبر المبيد الحشرى فعالا عندما يكون له تأثير على الآفة بإزدياد معدل الموت (Death rate) عن معدل التكاثر (Birth rate) مما يؤدي إلى خفض الكثافة العددية للآفة إلى المستوى الاقتصادى .

وتختلف طريقة مكافحة الآفات بالتعقيم عن مكافحتها بالمبيدات الحشرية فى أن الأولى بنيت على أساس آخر مختلف عن النظرية التى بنى عليها مفعول المبيدات . فإذا خفض معدل الولادة أو التكاثر (Birth rate) فى مجموعة ما بواسطة التعقيم فإن عدد الآفات سينخفض بالرغم من أن معدل الموت سيبقى ثابتا لحد معين وتحت ظروف البيئة الطبيعية فإن معدل الموت فى النهاية سيتأثر بتغير الكثافة العددية للمجموع .

وعند مكافحة التعقيم لابد وأن نضع فى الاعتبار هذه المعدلات عند إختيار أى من الطرق المتبعة فى المكافحة بالتعقيم ، مثل تربية الحشرة بأعداد كبيرة وتعقيمها ثم نشرها فى البيئة لتتنافس جنبا إلى جنب مع الأفراد الطبيعية الموجودة فى البيئة أو تعقيم جزء من الأعداد الموجودة طبيعيا فى البيئة .

وقد وجد أن المبيدات الحشرية والطرق الأخرى للمكافحة تعمل على أساس (One-to-one-Correspondence) أى أن الجزء من الكثافة العددية للآفة التى أستعمل معه المبيد هو الذى يتأثر به فقط فى حين إستخدام المعقمات الكيماوية ، مثلها فى ذلك مثل إستخدام بعض المواد الحديثة المستعملة فى المكافحة فإنها تعمل على أساس (One - to - Many - Correspondence) حيث أن جزء بسيط من المجموعة هو الذى يعقم ولكن مفعول التعقيم ينتشر إلى باقى المجموع فى وقت قصير . ولتكون قاعدة (One-to-Many - Correspondence) فعالة لابد من أن تكون الآفة ذات سلوك خاص وذلك بأن تكون ذكور الآفة لها المقدرة على تلقيح أكثر من أنثى وأن تكون الإناث من النوع الذى يلحق مرة واحدة (Monogamous) أما إذا كانت

الإناث من النوع الذى يلحق أكثر من موة (Polygamous) فى هذه الحالة يجب وأن تكون الحيوانات المنوية المنقولة إليها من ذكور معاملة بالمعقم فى نفس نشاط تلك المنقولة إليها من ذكور طبيعية لم تعامل بالإضافة إلى قدرتها على التنافس على التلقيح . كذلك يجب وأن تكون درجة تنافس الذكور المعاملة بالمعقم متساوية مع مثيلاتها من الذكور الطبيعية الغير معقمة وهنا يجب ألا تعتمد على عدد البيض الذى تضعه الأنثى ونسبة الفقس وإنما يجب أن نتأكد من أنه قد تم التلقيح فعلا وإذا كان الذكر يقوم بتلقيح عدد من الإناث يجب أن نتأكد من أن آخر تلقيح له قد تم فيه نقل الحيوانات المنوية إلى الأنثى .

وأستعمال المكافحة بالتعقيم يكون مقيدا بعدة عوامل إما أن تساعد على نجاح هذه الطريقة من المكافحة أو تعمل على فشلها . فبعض الآفات تكون كثافتها العددية فى البيئة مرتفعة وتكون مكافحتها بطريقة التعقيم فقط غير عملية للحد من عددها بالإضافة إلى إرتفاع تكاليفها كذلك توجد بعض الآفات التى نادرأ ما تكون مرتفعة العدد فى البيئة حتى فى الفترات التى تكون فى أعلى نشاط لها وقلة تكاليف وسهولة تربية هذه الآفة جعل من الممكن مكافحتها بطريقة تعقيمها ثم نشرها فى البيئة . وعموما فلإن قلة تكاليف التربية بالمعمل للتعقيم ونشرها يساعد كثيرا على نجاح القضاء عليها وذلك إذا وجدت فى بيئة معزولة أو خفض عددها بدرجة كبيرة إذا كانت بيئتها غير معزولة ، وفى الحالة الأخيرة فإن إستمرار نشر عدد معقم منها فى البيئة المراد حمايتها منها مرة أخرى أو فى منطقة فاصلة (Barrier zone) بين البيئة التى بها وتلك التى أبيئت منها كذلك فعمق المنطقة الفاصلة (Barrier zone) يتوقف على مدى طيران (Flight range) هذا النوع .

كذلك تستعمل طريقة التعقيم هذه فى الوقت الذى تتعرض فيه للظروف الطبيعية الغير ملائمة فحشرة *Dacus dorsalis* تعرضت لإعصار شديد فى جوام ١٩٦٣ وإنتهزت وحدة وزارة الزراعة الأمريكية فى هاواى هذه الفرصة وأستعملت طريقة تعقيم الحشرة ونشرها فى البيئة ، بحيث كانت نسبة الحشرات المعقمة إلى الطبيعية كبيرة مما أدى إلى خفض الكثافة العددية لها . هذا بالإضافة إلى أن إستخدام طريقة تعقيم الحشرات بفرض المكافحة تصلح فى حالة مكافحة آفة تكون فى بدء تكوينها ، وبهذا تعمل على منع إنتشارها فى بيئة جديدة أو لإبادة إصابات جديدة أو ممكنة قبل أن تصل

كثافتها العددية إلى المستوى الذى يحدث عنده الضرر الإقتصادى وقبل الحاجة الملحة لمكافحتها ، فنبابة البحر الأبيض المتوسط *Ceratitis Capitata* فى ولاية فلوريدا بالولايات المتحدة الأمريكية ، عنصرًا مخيفًا لإنتاج الموالج بها وكان من الضروري لحماية هذا الإنتاج استخدام المبيدات لإزالة إصابات مبيدنة فإذا عقت بعضها ونشرت فى البيئة على مدى عدة أسابيع متتالية فلن ذلك سيقضى على مجموعها .

و تكاليف و درجة نجاح طريقة التعقيم هذه تتوقف على نسبة الآفة المعقمة إلى الطبيعية وكلما كانت الكثافة العددية لها منخفضة مع قلة التكاليف المستخدمة فى تربيتها بالمعمل كلما ساعد ذلك على نجاح المكافحة بالتعقيم . أما عندما تكون الكثافة العددية للآفة المستوطنة عالية يكون من الصعب تربيتها وتعقيمها ثم نشرها و لذا فإن خفض التعداد فى هذه الحالة وبأى طريقة من طرق المكافحة الأخرى ثم يعقب ذلك استعمال التعقيم سيؤدى حتما إلى مكافحة فعالة لها . فإستخدام مبيدات الآفات تكون فعالة جدا فى حالة القضاء على عدد كبير من الآفة عندما تكون كثافتها العددية فى البيئة مرتفعة ثم يقل هذا التأثير للمبيدات تدريجيا كلما إنخفض عدد الآفة فى البيئة وإستعمال المبيدات (التي تكون فعالة عندما تكون الكثافة العددية للآفة مرتفعة) مع طريقة الإبادة إستخدام طريقة التعقيم (التي تكون فعالة عندما تكون الكثافة العددية للآفة منخفضة) يؤدى إلى القضاء علىها .

و تتحدد مدى إمكانية إستعمال المكافحة بالتعقيم بعدة عوامل أهمها ، الحصول على الطريقة التى تساعد فى الحصول على تعقيم الحشرة دون تأثيرها السبىء على عملية تزاوج الذكور أو على درجة تنافسهم مع الذكور الطبيعية بالإضافة إلى إيجاد طريقة عملية للتربية بأعداد كبيرة ، هذا ويجب الحصول على معلومات كافية عن الكثافة العددية لها فى البيئة المراد مكافحتها وخاصة عندما تكون كثافتها العددية فى أدنى مستوى لها .

أما فى حالة ارتفاع هذه الكثافة العددية فى بيئتها فيفضل إيجاد طريقة عملية وإقتصادية لخفض الكثافة العددية وذلك قبل إستخدام طريقة التعقيم . ومعرفة نسبة الزيادة فى الكثافة العددية لها فى كل جيل وما إذا كانت هذه الزيادة خمسة أضعاف أو عشرة أضعاف تعتبر من الأهمية بكان حيث أنها تمكن من معرفة العدد الواجب تربيته ونشره لتكون النسبة بين الأفراد المعقمة إلى الطبيعية كبيرة .

وعند استخدام طريقة التعقيم بغرض المكافحة لابد من حساب التكاليف اللازمة لخفض الكثافة العددية مضافا إليها تكاليف التربية والتعقيم ونشرها في البيئة فيجب أن تكون مناسبة مع تكاليف المكافحة بأى طريقة من طرق المكافحة الأخرى مضافا إليها الخسارة الناتجة من الضرر المترتب عنها . أما إذا كان من المتعذر الإبادة التامة نتيجة إلى رجوع الإصابة بدخول الآفة إلى المنطقة ، فيجب أن تتناسب تكاليف استمرار تغذية البيئة بالأفراد المعقمة مع تكاليف استعمال أى طريقة من طرق المكافحة الأخرى مضافا إليها الخسارة الناتجة من الضرر للعائد .

وعموما يجب و أن يوضع في الاعتبار أن الأفراد المعقمة التى تنشر في البيئة بغرض المكافحة لا تسبب هى نفسها ضررا مباشرا أو غير مباشر للإنسان وفى هذه الحالة وعندما تزداد الكثافة العددية للآفة إلى درجة عالية جدا مع ارتفاع باهظ للتكاليف تستخدم طريقة التعقيم وفى بيئتها الأصلية . وتختلف الطرق والقواعد اللازمة للتعقيم فى بيئتها الأصلية عنها عند التعقيم ببيئتها بالمعمل ثم نشر الأفراد المعقمة فى البيئة بالرغم من أن كلا الطريقتين مؤداها إلى التعقيم بغرض المكافحة .

فيجب ألا يؤثر التعقيم على مقدرة الذكور المعقمة على التنافس مع الذكور الطبيعية والتزاوج مع الإناث الطبيعية فإن لم تتوافر درجة التنافس على التزاوج بدرجة كبيرة فإن هذه الطريقة لن تمتاز عن طريقة المكافحة باستخدام المبيدات إلا فى حالة تنافسها مع الأفراد الطبيعية فى الحصول على الغذاء والمكان .

فإذا كانت الأفراد المعقمة لها نفس الكفاءة التنافسية للأفراد الطبيعية أدى ذلك إلى خفض كفاءة الأفراد المعقمة على إنتاج الصغار علاوة على أنها ستقلل من كفاءة تكاثر الأفراد الطبيعية أيضا . فمثلا لو فرض أن عقم ٥٠% من كلا الجنسين فى مجموعة من الآفات وكانت هذه الأفراد المعقمة متنافسة مع الأفراد الطبيعية فإن مقدرة التكاثر فى الأفراد الطبيعية ستخفض بمعدل ٥٠% وإذا عقت بنسبة ٩٠% فإن الأفراد المعقمة ستخفض بمعدل ٩٠% . ويمكن اعتبار هذه الطريقة مزدوجة فى مفعولها وتأثيرها فتعتبر مكافحة كيميائية وحيوية فى آن واحد : مكافحة كيميائية نتيجة لتأثير المعقم على الآفة المعاملة ، أما المكافحة الحيوية فهى بتأثير الفرد المعقم على غيره .

وعندما تكون درجة المعقم ٥٠% فإن هذه الطريقة يكون لها تأثير مضاعف عما إذا كان المبيد يحدث ٥٠% قتل . كذلك عندما تكون درجة المعقم ٩٠% فإنها تعطى تأثير فعالا ٩ أضعاف تأثير المبيد الذي يحدث ٩٠% قتل .

وبالرغم من أن التعقيم يكون أكثر تأثيراً من المبيد إلا أن له نفس القوود (Limitaions) حيث تأثيره بالنسبة للكثافة العددية وعلية فيمكن الافتراض من أن كمية المعقم اللازمة لإحداث ٩٠% تعقيم في ١٠٠ فرد هي نفسها في ١,٠٠٠,٠٠٠ فرد بمعنى أن المعقم هنا يشابهه المبيد حيث يكون ذو تأثير فعال (بالنسبة لعدد الأفراد المعقمة في المجموع) عندما تكون الكثافة العددية لها مرتفعة على العكس يكون غير فعالة (بالنسبة لعدد الأفراد المعقمة في المجموع) عندما تكون الكثافة العددية لها منخفضة .

هذا يعكس ما يحدث بالنسبة لطريقة تربية الحشرة بالمعمل ثم تعقيمها ونشرها في البيئة حيث تكون هذه الطريقة أكثر فاعلية عندما تكون الكثافة العددية منخفضة .

وحيث أن هاتين الطريقتين تختلفان في فاعليتهما متوقفاً ذلك على الكثافة العددية فإنه يمكن استعمالهما كطريقة من طرق مكافحة متكاملة (Integrated control) .

وعموماً فإن طريقة التعقيم لها عدة مميزات من حيث تأثيرها على مقدرة التكاثر أهمها :

١. تقل درجة الكفاءة التناسلية في البيئة لتتساوى مع طريقة استعمال المبيد على نفس المستوى .

٢. تقل درجة الكفاءة التناسلية بدرجة أكبر وخاصة عندما تتنافس الحشرات الذكور المعقمة مع الطبيعية على التزاوج مع الإناث الطبيعية أو الإناث المعقمة مع الطبيعية وهذا التأثير يطلق عليه التأثير المكافئ (Bonus effect) .

٣. تستطيع الأفراد المعقمة بنشاطها وحركتها أن تؤثر على الكفاءة التناسلية لأفراد خراج المساحة المعاملة أو قد يحدث العكس بأن تدخل أفراد غير معقمة من أماكن أخرى وعلية تتأثر بالأفراد المعقمة ويسمى هذا بالتأثير الفعال (Space effect) .

٤. وعندما تعيش الأفراد المعقمة مدة أطول فإنها تؤثر على الكفاءة التناسلية لعدة أجيال متتالية ويعرف هذا التأثير بالتأثير الزمني (Time effect) . وينعم هذا التأثير الزمني إذا كانت الأفراد المعاملة قصيرة العمر أو كانت ذات جيل واحد في العام أو أنها تدخل في فترة سكون وهي في طور الكامل .

وعموما يمكن القول بأن طريقة التعقيم باستخدام المعقمات الكيميائية قد أثبتت عدة مميزات عما لو عقت بواسطة الإشعاع وذلك لأنه في الحالة الأولى يمكن التعقيم والإبادة وهي في بيئتها الأصلية الطبيعية دون الحاجة إلى تربيتها بالعمل بأعداد كبيرة ثم تعقيمها باستخدام الإشعاع ثم نشرها هذا بالإضافة إلى قلة التكاليف في نفس الوقت الذي نجد فيه أن جرعة الإشعاع القعالة قد تؤدي إلى إحداث أضرار بها .

والأسس الواجب توافرها عند التطبيق العملي لإستخدام تقنية الحشرة المعقمة (Sterile-Insect-Technique) هو أن تكون الآفة المراد مكافحتها هي تلك التي تحتاج دائما إلى المكافحة الفعالة و يطلق عليها (Key pest) وهي التي تحدث ضررا إقتصاديا أو طبيا . هذا علاوة على ضرورة المعرفة التامة بسلوك الآفة و بيولوجيتها والبيئة المفضلة لها وأوقات إرتفاع كثافتها العددية : المجموع (Population) أو إنخفاضها .

أما الطرق والأساليب المختلفة المتبعة في التربية والتعقيم فلا بد من أن تكون من السهولة بحيث يمكن التوسع في التربية وبأعداد زائدة إذا لزم الأمر وبأقل التكاليف .

وعليه فمن أهم مميزات تقنية الحشرة المعقمة (SIT) أو طريقة المكافحة (Incompatible Insect Technique : ITT) وهي خاصة بالآفة المراد مكافحتها فقط أي ليس لها أي تأثير ضار على أي من مكونات البيئة الزراعية (Agroecosystem) ، حيث أن هذا النوع من المكافحة يتطلب تقنية مرتفعة جدا ومعقدة سواء كانت في الأجهزة أو الأشخاص القائمون بها ولذا تعتبر تقنية (SIT) وسيلة إستراتيجية لكل من المدى الطويل وخفض الكثافة العددية للآفة ذات الأعداد الكثيرة جدا حيث أنها لا تعتمد على إعتبارات موسمية (Season-to-Season) أو محصولية (Crop-to-Crop) و التي تسود عند مكافحة الآفة على مستوى الحقل (Field level) .

أنماط العقم (Sterility Types) :

تعتبر معرفة نوع العقم (عدم المقدرة على إنتاج نسل أى انتقال تأثيرها للأجيال التالية) وذلك بغرض تحديد الأثر التعقيمي .
وتختلف طرق إنتاج العقم باختلاف الجنس فقد يكون العقم بكل الجنسين أو بجنس واحد : ففي الذكور يكون من خلال الطفرات المميتة السائدة (Dominant lethal mutation) في الخلايا التناسلية أو وقف إنتاج الحيوانات المنوية (Aspermia) أو خمول الحيوانات المنوية (Sperm inactivation) ، أما بالإناث فتكون أيضا من خلال إنتاج طفرات مميتة سائدة بالخلايا التناسلية مع انخفاض الكفاءة التناسلية .
كذلك فقد يحدث التعقيم في كائن واحد بأكثر من طريقة فمعاملة الإناث تؤدي لإنتاج بيض تظهر فيه الطفرات المميتة السائدة ثم يحدث توقف لإنتاج البيض .

١- الطفرات المميتة السائدة (Dominant lethal mutation) :

وهي أفضل أسباب العقم خاصة إذا ما استخدمت مع الذكور فهي عبارة عن تغيير أو تعديل أو كسر نووي ككسر بالكروموسوم أو فشل الكروموسوم في الإلتحام أو لحوث الإلتحام بمناطق الكسر تحدث فسي إحدى الخلايا الجرثومية (الحيوان المنوي أو البويضة) والتي تتحد بخلية أخرى أثناء الإخصاب مما يؤدي لمنع أو وقف نمو ونضج الزيجوت مما يؤدي بدوره في النهاية لموت الزيجوت فيتوقف إنتاج النسل فموت الجنين و الذي يرجع إلى عبور الكسر أو الإلتحام .

كما أنها لا تمنع الخلية المتأثرة أحيانا وتعملها إلى جاميط كما لا تمنع الجاميط من تكوين الزيجوت أي أن التعقيم لا يكون قاتل للخلايا المعاملة لكن مميت للزيجوت بعد تكوينه مما يوقف إنتاج النسل .

وتظهر الطفرات المميتة السائدة في الفترة بين الإخصاب وحتى الطور الكامل ولكن عموما تؤدي لتوقف نمو الجنين قبل القس أى يحدث الموت قبل طور البلاستودرم وأثناء الإنقسامات التلقية الأولى : الفعل المبكر (Prehatching effect : Early effect) أما الفعل المتأخر (Post hatch) حيث تظهر الطفرات في مرحلة متأخرة .

وتزداد معدل الطفرات المميتة السائدة بزيادة تركيز المعقم حيث يلاحظ أيضا عدم تناسب معدل الطفرات مع زيادة التركيز حيث يأخذ خط التركيز (الطفرات) شكل مقلطح حتى يصل المتحتي لنقطة التشبع (Saturation point) وتمثل النقطة الواقعة قبل بداية التقلطح أفضل تركيز يعطي أعلى تطفر مميت ساند بأقل تركيز من المعقم .

ويلاحظ أيضا أن ارتفاع درجة الحرارة يزيد من معدل إنتاج الطفرات السائدة المميتة كما أن زيادة مدة تخزين الحيوانات المنوية في القابلة المنوية يزيد من معدل إنتاج الطفرات المميتة السائدة .

ومن أمثلة المواد المعقمة المحدثة لخلل كروموسومي:

١-١-١-١-١ المواد المعقمة المؤكثة (Alkylating agents) :

وهي أكثر المواد المعقمة إنتشار أو فاعلية وتقسم تبعا لذلك إلى :

١-١-١-١-١ مركبات ذات مجموعة ألكيل واحدة : وحيدة التأثير (Mono functional effect) مثل الإثيلين أمين ويكون تأثيرها أقل من المحتوية على مجموعتين وأكثر بمعدل ٥٠ - ١٠٠ مرة

١-١-١-٢-١ مركبات ذات مجموعتين ألكيل : ثنائية التأثير (Bi functional effect) مثل المورزيد (Morzid) وتأثيرها يكون أكبر من المحتوية على مجموعة واحدة .

١-١-١-٣-١ مركبات ذات ثلاث مجموعات ألكيل : ثلاثية التأثير (Tri functional effect) مثل مركب تيبا (Tera) ويكون تأثيرها أكبر من السابقة

١-١-١-٤-١ مركبات ذات أربع مجموعات ألكيل : رباعية التأثير (Tetra functional effect) مثل مركب (Aphamide)

١-١-١-٥-١ مركبات سداسية الألكيل : سداسية التأثير (Hexa functional) مثل مركب أفولات (Apholate)

١-٢-١-٢-١ أشباه القلويدات : الكالويدات (Alkaloids) :

وهي مركبات قوية أظهرت قدرة على إحداث كسر كروموسومي مثل:

□ الكوليتيسين (Colchicine) و الذي يحدث إنقسام بالخلايا لتأثيره على الخيوط المغزلية للكروموسومات خاصة بالإناث عن الذكور

□ مونوكروتالين (Monocrotaline)

□ لاسيوكاربين (Lasiocarpine)

□ هيليوترين (Helio trine)

١-٣- البيروكسيدات (Peroxides) :

للبيروكسيدات الهيدروجينية المقدرة على إحداث طفرات بالكائنات ولكن يمكن التغلب عليها بالإنزيمات بالمكان المعامل بها فتهدمها بسرعة ولكن لم تعرف مقدرتها على كسر الكروموسومات .

٢- وقف إنتاج الحيوانات المنوية (Aspermia) :

أى وقف إنتاج حيوانات منوية تنقلها الذكور للإناث أثناء الجماع حيث يمتد تأثير المعقم الكيماوى ليشمل الخلايا التناسلية بالخصيتين والمبيضين وليس فقط على الحيوان المتوى أو البويضة البالغة حيث يوقف بدوره تكوين الحيوانات المنوية (Spermatogenesis) كتوقف تطوير ونمو الحيوانات المنوية بالجزء الأمامى للخصية أو موت موضعى : تتكرر (Necrosis) بطبقة الخلايا الطلائية الجرثومية وهو يظهر فى صورة نقص حجم الخصية والذى يصل إلى ٣٣ % وهذه المنطقة أكثر تأثراً وحساسية لها تبعاً لنوع الخلايا الجرثومية المتأثرة وكذلك على الجرعة حيث أن درجة حساسيتها للجرعة العالية والتى قد تؤدى لموتها مما يؤدى بدوره لخفض الكفاءة التناسلية (In fecundity) مع الإناث أو بتوقف الحيوانات المنوية البالغة (مع الذكور) فالمواد المؤكسدة وبعض مضادات الممثلة يتميز بمقدرتها على قتل الخلايا الجرثومية لتأثيرها على الحمض النووى (DNA) الشديد الحساسية .

٣- خمول الحيوانات المنوية (Sperm inactivation) :

حيث تنسم الحيوانات المنوية الخاملة بصفات خاصة فقد تكون
□ عديمة الحركة أو متحركة لكن غير قادرة على إختراق جدار البويضة

□ أو متحركة وقادرة على إختراق جدار البويضة ولكن تفشل نواتها فى الإتحاد بنواة البويضة وهذا يفيد جدا فى حالة الكائنات وحيدة التزاوج (Monogamous) حيث تمتنع الأنثى عن التزاوج بعد التلقيح الأول .

ويقوم نشاط الحيوانات المنوية بإجراء دراسة سيولوجية ويكون من الصبر تحديد ما إذا كانت الذكور المعاملة ستقتل بحيواناتها المنوية طفرات

سائدة مميتة أو خاملة والتي تؤدي لعدم قصص البيض فغالبا ما يحدث خمبول للحيوانات المنوية بعد ظهور طفرات مميتة سائدة بها (فالخردل النيستروجيني يؤدي لحيوانات منوية خاملة عند جرعات أعلى من تلك المسببة لطفرات مميتة سائدة) كما بذكور البراكون (وعند معاملتها بعد ذلك بمركب الأفولات ٠.١% أنتجت نسبة قليلة من الحيوانات المنوية الخاملة وعليه لا يجب رفع التركيز لأعلى من التركيز المسبب المعقم للحصول على حيوانات منوية خاملة .

ومن أمثلة هذه المعقمات الكيماوية المؤدية لخمول بالحيوانات المنوية مركب تيبا (Teba) ومما سبق نستنتج أن بعض المعقمات الثابتة تحدث :

١. تلف كروموسومى فيظهر حالات لطفرات مميتة سائدة
 ٢. تقلل الخلايا الجرثومية فيتوقف إنتاجها
 ٣. توقف نشاطها فتصبح خاملة .
- وبعض المعقمات تنتج هذه التأثيرات أو بعضها تبعا للجرعة والكائن المعرض :

□ ففي الأنواع وحيدة التزاوج (Monogamous) وفيها يتساوى زواج الإناث بالذكور العقيمة منتجة حيوانات خاملة والتي يتزاوجها بأخرى تعطي طفرات مميتة سائدة وهو ما يعتمد على كفاية إنتقال الحيوانات المنوية من الذكور للإناث حيث تكون كافية لدرجة منع الأنثى من التزاوج فى المستقبل .

□ أما فى الأنواع محدودة التزاوج (Oligogamous) وفيها تكون عملية التلقيح كافية لمنع تزاوج الأنثى مرة ثانية بصرف النظر عن إنتقال أو عدم إنتقال الحيوانات المنوية من الذكر للأنثى وهو ما يصلح فى حالة توقف إنتاج الحيوانات المنوية (Aspermia) يليها خمول الحيوانات المنوية أما بالطفرات المميتة فهي الأصلح .

□ أما الأنواع عديدة التزاوج (Polygamous) فتلزم للذكور المعقمة أن تنتقل حيواناتها المنوية ذات الطفرات المميتة السائدة حتى تكون لها قدرة تنافسية مع الحيوانات المنوية بالأفراد الطبيعية .

ويجب أن :

- يحتوى الذكر المعقم على كمية وفيرة من الحيوانات المنوية أو طلائع المنى عند تعرضه للمعقم حتى يتمكن من منافسة الحيوانات المنوية

للأفراد الطبيعية خلال مرات التزاوج المحتملة فيعد إفراغها لمخزونها المنوى بمرات تزاوج قليلة فأنها ستصبح عديمة الحيوانات المنوية : توقف إنتاجها (Aspermia) تنعدم المنافسة وتضعف كفاءة المعقم خاصة مع الكائنات عديدة التزاوج .

- كما يحب والإيثر التعقيم على نشاط وحيوية الكائن أو طول أو قصو فترة حياته أو المنافسة الجنسية أو سلوك التزاوج .

٤- عدم القدرة على إنتاج البيض (Infecundity) :

تنظم القدرة على إنتاج البيض بعوامل هرمونية ووراثية وبينية وكيميائية وتعتبر المعقمات المؤكدة أهم المعقمات القادرة على إحداث أى من هذه التأثيرات :

- المعاملات التى تسبب موت الخلايا الجرثومية وتمنعها من الإنقسام والتطور .
- الظروف التى تمنع إنقسام كروسومات الخلايا المغذية المسؤولة عن ترسيب المح .
- خلل العوامل الوراثية أو الهرمونية أو الكيميائية فتوقف عمليات التكوين المحى .
- اعتماد إنتاج البيض على تميزها من أمهات البيض : الأوجونيا (Ogonia) وعلى دور الخلايا المغذية .

وعلى فاعل ضرر كيميائى يعرض أمهات البيض لأضرار جسيمة بمنع أو برفض الإنتاج التناسلى بعد تمام تميز الخلايا ووصولها لمرحلة متقدمة من النمو .

ومعظم المواد المؤكدة تمنع نمو البيض وقد وجد أن الأكلولات يمنع نمو المبايض كما تؤثر التثبي والميتييا تأثيراً ملموساً على عدد البيض خاصة مركب التثيا يله مركب الميتييا يله التثيوتثيا وزيادة التركيز أدى لإتخفاض عدد البيض ونسبة الققص ومعدل إنتاجية بمبايض الأثثي .

وتحدث المعقمات المؤكدة إتخفاض فى الكفاءة التناسلية لتعرض أمهات البيض لأضرار جسيمة حيث أدت المعقمات المسببة للطفرات لموت الخلايا أو منع إنقسامها الخلوى أو موت الخلايا الأمية : أمهات المنى : خلايا

الإسبرماتوجونيا: فتوقف الإنتاج - وبمعظم أنواع اليرقات توجد الخلايا الجرثومية فقط حيث تموت بالمعقمات و بالتالى تمنع تكوين الجاميطات .
ويؤدى إطلاق الجنسين معا (الذكور و الإناث المعقمة) إلى تطبيق ناجح يؤدى لعملية تعقيم ناجحة بينما يؤدى إطلاق الإناث المعقمة فقط إلى خفض كثافة المجموع وذلك بقدرة أكبر عما لو أطلقت الذكور بمفردها .
ولوحظ أنه بتعرض بعوض الإيدس *Aedes aegypti* فى بيئة تحتوى على ١٥ جزء فى المليون من الأفولات ليرقات عمر يومين حتى التعذر ظهر إنقسام الخلايا الجرثومية وتحلل الخلايا الحويصلية وكان الأثر أكثر من حيث الضرر بالمنطقة الجرثومية مع نقص حجم المبيض وتحلل الخلايا الجرثومية.

أما مضادات التمثيل فيحدث هجوم لكروموسومات الخلايا المغذية مثل مضاد فعل حمض الفوليك (Folic acid antagonist) فتوقف نشاط إنزيمات حمض الفوليك اللازمة لتخليق الأحماض النووية مما يؤدى لإضطراب الإنقسام الخلوى أو منع تضاعف النووى (DNA) فى أنوية الخلايا المغذية فيتأخر ترسيب المع ، كذلك لوحظ أن مبيد الدت (DDT) والكولتشيوسين مضافا للغذاء يخفض الكثافة التناسلية للذباب مع الجرعات تحت المميتة بجانب أن السيوللين (Cyolane) أدى لإختفاض أعداد البويضات بالأنابيب المبيضية .

التركيب الكيماوي للمعقمات الكيماوية

ينصب دراسة التركيب الكيماوي للمعقمات الكيماوية على معرفة التفاعلات البيوكيماوية وعلاقتها بحدوث التأثير التعقيمي لمثل هذه المعقمات وحيث أن معظم هذه الكيماويات تستخدم فى علاج مرض السرطان فقد لجأ الباحثون إلى هذه الدراسة علمهم يوقعون إلى معرفة فعل أو ميكانيكية (Mode : Mechanism of Action) هذه المركبات التى مازال تأثيرها غير معروف بالضبط .

فالمعقم الكيماوي الفاجح هو الذى يظهر مدى متسع بين الجرعات التى تحدث العم وتلك التى تحدث تغيروا واضحا فى السلوك أو الموت . ولتقدير ذلك استخدمت النسبة بين الجرعة : LD_{50} / LD_{01} حيث أن قيمة الجرعة المميتة (LD) هى الجرعات المميتة لنسبة الأوقات التى حدث بها

التأثير بينما قيمة (ED) هي الجرعات المؤثرة بالتعميم : (Sterntizing Doses)
SD) فال مؤشر الأول قد يكون مضلل (Misleading) مع بعض المعقمات
الكيميائية مثل مركب أفولات (Apholate) حيث نجد أن صفة عدم الخصوبة
تزداد ببطيء بزيادة الجرعة المعطاه بينما في البعض الآخر من المعقمات ،
مثل مركب التيبا (Teba) يزداد التأثير بدرجة ملحوظة جدا ففى حين أن
المؤشر الثانى (E.D) يشير إلى حد الأمان (Safety margin) .

ويؤثر المعقم الكيماوي بعده طرق ، أهمها أنه يؤدي إلى فشل الكائن ففى
إنتاج البويضه أو الحيوان المنوى وقد يؤدي إلى موت البويضه أو الحيوان
المنوى بعد أن يتكون .

وقد يعمل المعقم الكيماوي على إتلاف مادة الكروماتين فى الحيوان
المنوى والبويضه بدرجة شديدة فبالرغم من أنها تظل حية ويظل الحيوان
المنوى محتفظا بكامل حركة فإن الزيجوت إذا تكون لا يكمل نموه إلى
الطور البالغ .

وفى حدود الخلية فإن المعقمات الكيماوية تؤدي إلى حدوث الطفرات
وتعمل على تغيرات دائمة فى الكروموسومات وتتداخل هذه المركبات مع
بعض العمليات الخاصة بالإقسام الخلوى .

هذا بالإضافة إلى تأثيرات غير متخصصة من حيث تقصير فترة حياة
الكائن الكامل كما أن المعقمات الكيماوية تعمل على تلف الأنسجة الليمفاوية
والأعضاء التى تحتوى على خلايا سريعة الإقسام .

وقد تحدث المعقمات الكيماوية عقم خصوية أو العقم (Infertility) فى أى
من الجنسين فيحدث إخفاق النبت الصغير (سواء فى النبات أو الحيوان) فى
الوصول إلى طور النضج فإذا كان وراثى المنشأ أو الأصل فإن الموت
المبكر لمثل هذا للنبت يكون مرجعة إلى عمل مميت (غالبا ما تكون طفرة
فى جين واحد) .

وقد تفقد أنسجة الغدد التناسلية (Gonads) دون أن يحدث أى تأثير على
صحة وعمر الكائن الحى حتى ولو حطمت المادة السامة كل الخلايا التناسلية
دون التأثير الضار على الخلايا والأنسجة الجسمية حيث أن نظام وتطور
الخلايا التناسلية يتوقف على العمل والسلوك الطبيعى للخلايا والأنسجة
الجسمية وعلية فإنه يجب أن نميز بين التأثير الفسيولوجى للكائن الحى
والتأثير السام الوراثى الناتج عن المواد السامة فمثلا الجرعات تحت مميتة

للمبيدات الحشرية تعمل على خفض المقدرة التناسلية نتيجة لخفض شهية الكائن الحي أو خفض استخدام الغذاء وبالتالي تؤدي إلى موت الجنين .

هذا بالإضافة إلى كثير من المواد السامة قد تعمل على عدم التوازن الهرموني في الطيور والثدييات . كذلك قد يرجع عدم الخصوبة إلى تغيير في السلوك التزاوجي كما يحدث مع صرصار الغيط (Cricket) حيث وجد أن أى تركيز قليل من المبيدات في البيئة يعمل على تغيير في سلوك الذكور و هو ما يؤدي بدوره إلى كرههم لإناثهم .

المعقمات الكيميائية مجموعة من المركبات الكيميائية المعقمة تستخدم بتركيز غير قاتل لتعقيم الإناث كيميائياً لها نفس تأثير الإشعاع على خفض أو إيقاف القدرة التناسلية للكائن لكنها في الحقيقة تتميز عنه بالعديد من الصفات التي يمكن إيجازها في انخفاض التكلفة الاقتصادية مع سهولة عمليتي الاستخدام و التطبيق الميداني لها مع عدم تأثيرها على المناصة التزاوجية في الغالبية العظمى للحالات وأيضاً عدم تأثيرها على الخلايا الجسمية مما يؤدي للقتل أو خفض في فترة الحياة .

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد الأخذ في الاعتبار تمييز المعقمات بتفردها بميزة تعد غاية في الأهمية عن عملية الإشعاع الطبيعي [سواء يتعرض الإناث لأشعة رونتجين (Rontgin) والمؤدية لوضع بيض ميت نتيجة حدوث طفرات كما بذبابة الدروسفولا أو ذكور معقمة تتزاوج طبيعياً مع الإناث العادية خاصة والتي لا تتزاوج إلا مرة واحدة وبذا تضع بيض غير مخصب حيث تقل قدرة الذكور المعقمة على التنافس مع الذكور العادية أو باستخدام أشعة اكس (X-ray) أو أشعة جاجا (Gamma ray) في ذبابة البريمة] وهي إجراء عملية التعقيم في البيئة الأصلية للكائن المستهدف (Target organism) فلا تكون هناك حاجة لأن تربي أعداد كبيرة من الكائن المستهدف كما هو الحال في عملية التعقيم بالإشعاع وهو ما يعد مكلف جداً من الناحية الاقتصادية خاصة لدول العالم الثالث والتي في أمس الحاجة لإجراء مثل هذه الدراسات و بجانب ذلك تنفرد أيضاً المعقمات الكيميائية بصفة هامة وهي أن هذه المركبات يمكنها تعقيم الذكور أو الإناث أو كليهما معاً وقد يكون تأثيرها دائماً أو مؤقتاً مباشراً أو بعد فترة من الوقت . في حين أن استخدام الإشعاع الطبيعي (أشعة إكس أو جاما) والذي يرفع نسبة الوفاة ويؤثر على نشاط

الكائن مما يستدعى معه البحث عن ضرورة جدوة لإدائها بحيث لا تؤثر على الحيوية الجنسية للذكور كذلك دراسة نسيه الأطوار أو الأعمار للتعرض ليقال الضرر الناتج كما يستلزم استخدامها و كما سبق إلى أجهزة معقدة لتقييم الكائنات المعرضة وضرورة تربيتها بأعداد كبيرة مما يرفع التكاليف حيث يتم التغلب على ذلك باستخدام مبيد كيماوى على العشائر في الطبيعة لخفض تعدادها و بالتالي نقل الأعداد المرباة للمعقمة من الذكور الواجب نشرها وهو ما حدث مع ذبابة البريمة (حيث تضع الأنثى حوالي ٢٠٠ - ٣٠٠ بيضة على جلد البقر والخراف والماعز بأماكن الجروح فتقتص ليرقات تأكل لحمها و تسبب إفراز دموى يجذب ذباب آخر من نفس النوع ليضع بيضه وبعد خمسة أيام يتم نمو اليرقات في الجروح نفسها وتقع على الأرض لتتغذى ويخرج منها الحشرة الكاملة بعد ٨ يوم لتعيش أسبوعين لثلاثة تتغذى على رحيق الأزهار وجيوب اللقاح ثم تتزوج مرة أخرى وعمرها ٣ يوم (فلوريدا عام ١٩٥٩).

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد الإشارة إلى أنه بجانب تأثير المعقمات على عملية التلقيح الجنسي فتمتنع أو تؤخر التكاثر مما يعوق التماسل فنجد أن لبعض أفرادها القدرة على تكوين الطفرات بالكائن المعوض المستهدف فهي مواد مطفرة (Mutagens) لها خاصية إحداث الطفرات (mutagenic) بصورة تغير في التركيب الجينى للخلايا الجرثومية وتستمر من جيل الأباء للأبناء وربما يعزى تأثيرها المعقم (Sterilizing action) إلى :

• تخريب الكروموسومات Chromosomes damage :

والتي تؤدي بدورها إلى طفرات دائمة قاتلة (Dominant Lethal Mutations) في السائل المنوى للذكور (Semen) أو في البويضات الناضجة للإناث أى الفشل في إنتاج البويضة أو الحيوان المنوى كمضادات التمثول فتكون أو تنتج طفرات سائدة متعددة قاتلة أو تؤدي للمادة الوراثية بالحيوان المنوى أو البويضة فلا يتمكن الجنين من إتمام تطوره وتفضل كمعقمات في عمليات المكافحة حيث تتمكن الذكور من المنافسة مع الذكور العادية على الإناث فتقل الحيوانات المنوية المتحركة (Sperms) بحاصلة إيسيرمات الأنثى فلا تستمر الأنثى في البحث عن ذكور أخرى لتتقل لها الإيسيرمات المتحركة إلا أن هناك بعض الأنواع تكفى فيها الأنثى بالحصول على سائل منوى وإيسيرمات غير متحركة و يعتقد أن تأثيرها يكون من خلال تقاطعها مع كروموسومات

الخلية بالهجوم على مراكز نشاط أو مجموعات فعلة على جزيء الحمض النووي (كمضادات النيورينات والبريمينات و التي تدخل بدلا من نواتج التمثيل الضروري لتكوين الخلية في التفاعلات الحيوية بالجسم بدلا منه فتظهر أعراض نقص التمثيل وغالبيتها مركبات كيميائية معقدة للإثبات فقط (عكس التعقيم الطبيعي فيكون للذكور غالبا). بينما لم يثبت ذلك على المركبات المولدة (في حين تحدث مشتقات الإزيردين أثرها على الأجهزة التناسلية كخفض نمو حجم المبيض أو نقص حجم المبيض بالإثبات وضعف الذكور)

- ثلاثي (perishing) للخلايا في مراحل قبل (Premeiotic stages) أو (aspermia) أي قتل الحيوان المنوي أو البويضة بعد تكونها .
- خمول (عدم نشاط) الحيوان المنوي (Inactivating sperm)
- فقدان الإثبات المقدرة على وضع البيض تحت تأثير المعقم كمادة سامة
- عند نفاذ وتخلل جزيئات المعقم خلال أنسجة الجسم ربما تؤدي لتخريب الخلايا الجسمية (somatic) التي تؤدي لنهاية الكائن المعرض وهذه الظاهرة غير مرغوبة في عملية التعقيم بالمعقمات الكيميائية لأن نجاح عملية التعقيم يعتمد في المقام الأول على الأفراد المعقمة وخاصة الذكور في إكمالها لدورها بحيواناتها المنوية الخصبة في المجموع الطبيعي. فهناك خاصية غاية الأهمية وهي أن التأكد من نجاح الذكور المعقمة في التعقيم الميداني (الفعلي) لأفراد المجموع الطبيعي يكون في قدرتها على تكرار عملية التزاوج مع الإثبات (Multifold mating)
- (وهو ما لا يستحب حدوثه مع الذكور الخصبة (Ferttile) وعند تلقيح إناث خصبة مع ذكور معقمة فإن ذلك يؤدي لوضع بيض غير مخصب (non-viable) يؤدي بدوره إلى انخفاض حاد في مجموع الجيل التالي ويتمتع هذا التأثير (يصل أقصاه) عندما تكون نسبة الذكور المعقمة : نسبة الذكور الخصبة : الإثبات في المجموع هي (١:١:٣) أو (١:١:٥) أو (١:١:١٠) وهو ما يمكن للتوصل إليه بإطلاق ذكور معقمة معالما إلى الطبيعية أو معاملة المجموع الطبيعي في البيئة بالمعقمات خاصة إذا ما سبق ذلك المعاملة بمركب سام أو جانب جنسي (Sexual attracting)
- وذلك بغرض الحد من كبر المجموع المستهدف .

- ويجب الأخذ في الاعتبار بأن أغلب المواد المعقمة الكيميائية مركبات عالية السمية كما أن لها فعل مطفر (Mutagenic) وفعل مشوة (Testogenic) وفعل مسرطن (Cancerogenic) .

وتوجد عدة محاولات لتقسيم المعقمات الكيميائية فمنها ما يحاول تقسيمها على أساس الصفات الوراثية ويستدعي ذلك معرفة تامة لخطوات حيوية عديدة خلال تكوين الخلايا الجنسية أو عند قيامها بوظائفها المختلفة حيث توجد عدة خطوات ابتداء من إنقسام الخلية حتى تصبح الحيوانات المنوية أو البويضات تامة النضج وكذلك عند تكوين الزيجوت فيستلزم عديد من الخطوات الهامة حتى تمام النضج الجنسي سواء في الذكور أو الإناث.

١. المعقمات المؤلكلة (Alkylating chemosterilants) :

يرجع استخدام المواد المؤلكلة الفعالة في عمليات مكافحة إلى عام ١٩٢٩ عندما نشر Patent في كل من ألمانيا وإنجلترا يفيد بأن بعض إسترات حامض الفوسفوريك مثل : bis (٢-كلورو إيثيل) سلفيت bis (2-chloroethyl) sulfite لها تأثير مالم على سوسة الحبوب وحلم العنكبوت كما وجد Harris و Zukel ١٩٥٤ مركب ينتمي إلى نفس السلسلة السابقة وهو : (بارا-ترت-بيوتيل فينوكسي) أيسو بروبيل -٢-كلورو إيثيل سلفيت [(p-tert-butylphenoxy) isopropyl - 2-chloroethyl sulfite] والذي أمكن تصنيعة تحت أسم آراميت (Aramite) وكان له تأثير فعال على الحلم . وقد سبق هذان العالمان آخر يدعى Lehman ١٩٥٢ والذي أثبت أن لهذا المركب تأثير في إحداثه السرطان في الفئران وتكوين ورم كبدي (Hepatomas) عند خلطه في غذاء هذا الحيوان . هذا علاوة على أنه في سنة ١٩٥٩ ، سنة ١٩٦٠ أشارا Fahmy and Fahmy إلى وجود مركب مشابه لصفات ونشاط مركب آراميت (Aramite) وله تأثير فعال على المادة الوراثية وهو كلورو إيثيل ميثان سلفونات (Chloro ethyl methane sulfonate) و أن له تأثير مسرطن قسوى على الخلايا التتاسلية المذكرة لحمرة ذبابة الدروسفولا *Drosophila melanogaster* نتيجة لإحتمال تحوله داخل الخلايا الحية إلى مركب S-2-Chloroethyl (cysteine) .

وقد زادت رغبة العلماء فى دراسة خصائص المواد المؤلفة الكيماوية وإستعمالها فى عمليات المكافحة وخاصة تلك المواد التى تتبع إيمينات البولى إيثيلين (Poly ethylene imines) مثل مركبات :

□ الثيبا : تراي إيثيلين فوسفوراميد (Tri ethylene Phosphoramid : Teps)

□ و الثيو - ثيبا : ثيو فوسفوراميد (Thio-phosphoramid : Thio-sepa) و اللذين أثبتا كفاءتهما على الباعوض

□ بالإضافة إلى المركب تراي إيثيلين ميلامين (Tri ethylene melamine

TEM) الذى أثبت تأثيره على عدد كبير من الآفات المختلفة من الناحية النسبسية .

وكان من حسن حظ البشرية تأخير إنتاج مثل تلك المواد لإستعمالها فى تعقيم الحشرات بغرض المكافحة نتيجة لخطورتها الشديدة على كل من يقوم بتداولها والصحة العامة بالرغم من أنه قد حان الوقت الذى تجمعت فيه معلومات كثيرة جدا عن ميكانيكية عمل هذه المواد سواء أكان كيميائيا أو بيولوجيا .

وقد استخدم هذا التطور فى إستعمال هذه المركبات الكيماوية فى علاج مرض السرطان . أما هؤلاء الافراد الملمين بكيفية الإستخدام الأمن لهذه المركبات فقد أصدروا تحذيرات فى ذلك الوقت لمواء إستخدام هذه المواد فى مكافحة الآفات نتيجة لتأثيرها الوراثى الضار والذى قد ينعكس على البشرية. تعرف الألكلة بأنها إحلال ذرة الأيدروجين فى الجزيء بمجموعة ألكيل والمركبات التى لها المقدرة على هذا الإحلال تختلف كثيرا فى تركيبها و لكن الصفة الكيماوية الوحيدة المشتركة بينها والتى تجمع بين أفراد هذا النوع من المواد هى قدرتها على الإتصال بمراكز غنية فى الإلكترونات .

فالمواد المؤلفة مواد محبة للإلكترونات (Electrophiles) تحمل شحنة موجبة و تبحث عن المواد النيوكليوفيلية وهى مركبات قطبية تحمل شحنة سالبة تعطى زوج من الإلكترونات إلى الجزيء العضوى لتتفاعل معها أى أنها تتقبل زوج من الإلكترونات من الكربون فى التفاعل العضوى وتسمى هذه العملية بالإحلال النيوكليوفيلسى (Nucleophilic substitution) أى أنها مركبات كيميائية يمكنها إضافة مجموعته ألكيل بإستبدال الهيدوجين أو بدون إستبداله فى المادة الوراثية الأساسية وهى ذات فعل قوى فى أحداث تغيرات بإقسام الخلايا أو تسمم التواء بالآتسجة حيث يوجد نمو سريع وتطلق عليها

(Radio mimetic compounds) حيث يماثل تأثيرها الإشعاع ومنها مستقات
 الإيزيردين (تيبا - ميتيا - أقولات - ثيوميتا - ترتيامين) ومركبات أخرى تتبع
 مجاميع أخرى كالكلوروميوسيل (Chloromycil) حيث تقوم أفراد هذه
 المجموعة من المعقمات بالأكلية غير العكسية (Irreversible alkylating) من
 خلال إحلال مجموعة ألكيل (Alkyl group) محل ذرة هيدروجين بمركز
 محب للنواة (Nucleophilic) من خلال تفاعل إستبدالي محب للنواة أى الكلية
 الأهداف المحبة للنواة وهو ما يعزى إلى مقدرتها على التفاعل مع المراكز
 الغنية بالكثافة الإلكترونية (أى تستقبل زوج إلكترونات من الكربون أثناء
 التفاعل) فتتمنع بذلك إمكانية استخدام هذه المركبات الحيوية مرة أخرى من
 قبل الكائن الحى المستهدف وتحدث عملية الأكلية لحمض الديزوكسي
 نيوكليك (DNA) وحمض الريبونوكليك (RNA) كذلك عديد من البروتينات
 الحيوية حيث تنبذ التقارير بأن عملية الأكلية التى تحدث داخل الخلايا أنما
 تحدث بنفس القدر (على أساس الوزن) فى الأحماض النووية (RNA و DNA)
 والبروتين وحيث أن الوزن الجزيء للأحماض النووية كبير عن
 البروتين ، فإن عملية أكلية الجزيء تكون مرتفعة جدا فى الأحماض النووية
 كما أن أكلية بروتين الكائنات الحية بواسطة المواد المؤلكلة تعتبر منخفضة
 جدا إلا إذا حدث اختار أو تفاضل من المواد المؤلكلة لبعض المواقع الفعالة
 فى البروتينات مثل مجموعة الثيول (Thiol) فى الجلوتاثيون (Glutation)
 التى تهاجم وتؤلكل بواسطة مركب ميليران (Myleram) أو الخردل الكبريتى

وترجع عدم خصوبة الإثاث المعاملة بمثل هذه المركبات إلى عملية أكلية
 الهدف فتتمنع استخدامه أو دخوله فى عملية التكاثر حيث تختلف المواد
 المؤلكلة عن بعضها البعض من حيث تأثيرها على الأهداف المتباينة إلا أن
 جميعها تشترك فى تأثير بيولوجى واحد .

ويجب أن تكون الجرعة من المادة المؤلكلة كافية أو حتى تبقى الجزيئات
 الباقية حيوية فى تلامس لها كالخلايا الجنسية حتى تؤدى الى العمق فالجرعات
 المعقمة من المواد المؤلكلة تلعب دورها على الكروموسومات والإضرار
 بجزيئات حمض الليزوكسي نيوكليك (DNA) عند هدف أو أكثر .

والمعقمات من هذا النوع تملك نوعين من التأثير : المعذى واللامس
 (Stomach and contact action) وغالبا ما يكون التعقيم فيها للذئور مؤدية فى

النهاية الى تغيرات كروموسومية (Chromosomal aberrations) فى صورة كسر للكروموسومات فى الخلايا الجنسية الذكورية وهو ما يؤدي بدوره لفناء الزيجوت (Zygote perishing) المتكون كنتيجة للإخصاب أو لعدم نقص البيض الموضوع بالإثاث . وأغلب أفراد المعقمات من هذا النوع هى مشتقات للإيثيلين إيمين (ethylene imine) والتي حلقتها تعد كحامل للنشاط المعقم وتشمل المركبات التي تؤدي لخفض النشاط الجنسي للذكور وفي نفس الوقت الحيوية وهى مواد عالية السمية للبشر والحيوانات ذوات الدم الحار (Warm blooded animals) ولها أيضا فعل مطفر ومشوة ومسرطن وفي كثير من الحالات أدت فى نفس الوقت إلى تعقيم الثدييات والحلم (Mites) .

وغالبا ما تنقسم المركبات المؤلكلة إلى:

١-١- مركبات أزيридиكية (Aziridines):

وأهم المركبات المؤلكلة البيولوجية هى المركبات المشتقة من الأزيريدين وتنقسم الى قسمين تبعا لإمكانية الحصول على زوج الإلكترونات الحر الموجود على ذرة النيتروجين فاما أن تكون أزيريدينات قاعدية أو متعادلة وليس هناك حدا فاصلا بين هاتين المجموعتين ولكن العامل المهم الذى يحدد إمكانية الحصول على زوج الإلكترونات الحر وعليه قاعدية أو تعادل المركب هو طبيعة الإستبدال فى المجموعة (R₁) و بمعنى آخر فإن المواد المؤلكلة هى مركبات كيميائية لها القدرة على استبدال ذرة الأيدروجين مركب بيولوجي هام بمجموعة الكيل (CH₃) أى إدخال مجموعة الاكليل فى الجزيء البيولوجي .

وعموما فإن الإستبدالات التي تعمل على إعطاء أو ترك الإلكترون الحر، مثل مجموعة الأكليل تزيد من قاعدية النيتروجين ومثل هذه المركبات من الأزيريدين تكون غير نشطة كمعقمات أما تلك الإستبدالات التي تعمل على جذب الإلكترون فتأثيرها يؤدي إلى خفض قاعدية المركب وتكون نشطة كمعقمات ومعظم المعقمات الكيميائية الفعالة تنتمي الى المجموعة الأخيرة .

ومركبات الأزيريدين مركبات تحتوي على نيتروجين في حلقة ثلاثية غير متجانسة وكما سبق فإن زوج الإلكترونات الحرة الموجودة على ذرة النيتروجين في هذه الحلقة هو المسئول عن قاعدية المركب وما يتبعه من قدرة تفاعلات مع المركبات المحبة للنواة (مركبات نووية) وتعتبر حلقة

الأزيريدين الثلاثية ذلت تركيب (Highly Strained) ومنخفضة في الثبات الحراري مما يؤدي إلى تكوين تفاعل أيوني ومطي بسهولة :

فالسهولة التي تكتسب بها ذرة النيتروجين بروتون ، والسهولة التي تفتح بها حلقة الأزيريدين والتفاعلات مع ذرة الكربونيوم كلها تتوقف على الاستبدال في هذه الحلقة . وجدير بالذكر فإن أي ذرة من ذرات الهيدروجين الخمسة يمكن أن تستبدل وتأثير هذا الاستبدال يمكن التنبأ به بسهولة إذا أخذنا في الاعتبار المستبدل وطبيعته إذا كان الاستبدال في أكثر من ذرة هيدروجين أصبح التنبأ صعبا فغالبا يكون التنبأ الفعلي والمؤكد هو واحدا فقط لذا سنتكسر المناقشة على استبدال ذرة هيدروجين واحدة .

وقد يكون الاستبدال على ذرة الكربون أو النيتروجين وحيث أن ذرتي الكربون في حلقة الأزيريدين متوازنة فيوجد احتمالان للاستبدال الغير متوازن .

فالاستبدال على ذرة النيتروجين قد يعمل على زيادة أو نقص في إمكانية الحصول على زوج الإلكترونات الحرة كما سبق وهكذا يتحكم في معدل تفاعل الخطوة الأولى (I) . أما الاستبدال الأساسي على ذرة الكربون فيعمل على زيادة أو نقص الكثافة الإلكترونية (Electron density) على ذرة الكربون وبالتالي تعمل على زيادة أو نقص التفاعلات في أيون الكربونيوم (Carbonium ion : II) وخاصة إذا اتصل المستبدل (Substituent) على ذرة كربون ناقصة الإلكترونية (Carbon electron deficient) وطالما حدث الاستبدال على ذرة الكربون الموجودة في حلقة الأزيريدين (III) أصبحت ذرتا الكربون غير متوازنة ويتكون أيونان من الكربونيوم المتشابهة (Isomeric Carbonium ion : IV & V)

أيضا وجد أن الاستبدال على ذرة الكربون في حلقة الأزيريدين له أهمية مثله في ذلك مثل الاستبدال على ذرة النيتروجين فبالرغم من أن الاستبدال على ذرة الكربون لا يؤثر تأثيرا مباشرا على قاعدية مركب الأزيريدين إلا أنه يؤثر تأثيرا فعالا على التفاعلات التي تعمل على كسر أو فتح حلقة الأزيريدين وبالتالي على نشاط عملية الأكللة وعليه يقلل من فاعلية المركب كمعقم كيمائي بمعنى آخر فإن أي استبدال على ذرات الكربون في حلقة الأزيريدين للمعقمات الكيماوية تقلل من نشاطها كمعقم كيمائي (ولم يؤخذ في الاعتبار ما إذا كانت مثل هذه المركبات لها تأثير سمي أو خواص إيدوية)

وليس هناك علاقة بين سمية مركبات الأزيدين وفعاليتها كمعقم كيميائي فيفضل استعمال المركب عديم السمية وفعالية كمعقم متوسطة عن مركب ذو فاعلية شديدة وفي نفس الوقت تكون له سمية مرتفعة جدا فمثلا مركب ميتيبيا (Metepa) الذي يعتبر ذو فاعلية أقل من مركب التيبيا (Tepa) إلا أنه يعتبر معقم كيميائي له قيمة في التعقيم وذلك لأنه أقل سمية وأكثر ثباتا من المركب الثاني : تيبيا (Tepa) .

هذا وقد وجد أن الاستبدال الميثيلي (إدخال مجموعة ميثيل) في حلقة الأزيدين يقلل من فاعلية المركب - ولا تؤثر مجموعة ميثيل واحدة في فاعلية مركب شديد التأثير مثل مركب التيبيا (Tepa) بل أن مجموعتين أو ثلاثة مجموعات متبادل هي التي تؤدي إلى جعل المركبات فعالة بدرجة محددة أو عديمة الفاعلية والمركبات التالية تبين هذا التأثير :

مركبات معطّلة أو عديمة التأثير



مركبات نشطة



كذلك فقد وجد أن كهربية الذرة المركزية التي تتصل بها مجموعات الأزيددين لها أهمية كبيرة في نشاط المركب كمعقم كيمساوي فقد أثبتت التجارب أنها المسؤولة عن نشاط المركب ، فالمركبات التي تكون ذراتها المركزية مشحونة بشحنة موجبة عالية تكون أكثر فاعلية من تلك الأكل في شحنتها الكهربية الموجبة :

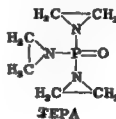
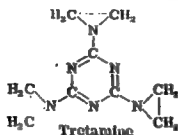
مواد محدودة أو عديمة النشاط



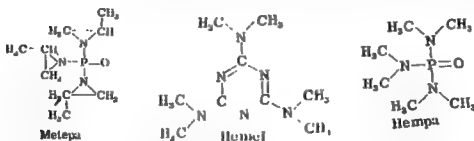
مواد نشطة



وتختلف مركبات الأزيددين في عدد حلقات الأزيددين كمجاميع فعالة الذي يحتوى المركب فبعضها يحتوى على حلقة واحدة الأخر يحتوى على أكثر من حلقة حتى تصل الى عديد من الحلقات وأشهر وأنشط مركبات الأزيددين المحتوية على عديد من المجاميع الفعالة هي التريبيا (Tepa) والتريتامين (Tretamine) والأفولات (Apholate) .



وبرجلات الحرارة العالية (أكثر من ١٠٠ م) أو وجود العوامل الحامضية المساعدة تعمل على التحلل السريع لهذه المركبات (التيبا و التريأمين و الأفولات) ، ومعادلة الوسط الذي تعمل فيه مثل هذه المعقمات قد يزيد أحيانا فاعليتها وثباتها وعند تحلل التيبا (Teba) و الميتيبا (Meteba) فإن نواتج هذا التحلل التي لا تحتوي على حلقات أزيديين تكون غير نشطة كمعقمات كيميائية وعلى العكس من ذلك فإن بعض المركبات عندما تفتح حلقاتها نتيجة للتفاعلات تؤدي إلى إعطاء نواتج تكون لها خاصية الأكلية . هذا بالإضافة إلى أن بعض المعقمات الغير مؤكلة تكون مشابهة للمواد المؤكلة ، مثل الهيميل (Hemel) و التريتلمين (Tretamine) ومركب الهيمبا (HMPA) المشابه لمركب التيبا . وفي نفس الوقت فإن نواتج تحلل بعض المواد المؤكلة لا يفقد تأثيره كمعقم بل يظل الناتج هذا محتفظا بتأثيره أما التحلل المائي أو البلمرة (Polymerization) فتؤدي إلى فقد نشاط المعقم .



درجة ذوبان المعقمات في الماء لها أهمية كبيرة وخاصة تلك المركبات التي تظهر نشاطها عند استعمالها على السطح فالمركبات : تيبا و تريتلمين و أفولات و الميتيبا بالإضافة إلى المركبات : همبا و أقاميد تذوب كلها في الماء ومعظم المذيبات العضوية . ومركب Teba الذي يعتبر محبب للماء فيعتبر مناسباً جداً لإستعماله على الأسطح بالملازمة ونظراً لبقاء السطح المغطى به لزجا لمدة طويلة فينتقل بسرعة إلى الآفات التي تتلاصق . وتختلف مركبات الأزيديين باختلاف التركيب والكتلن الحى المستقبل معه المركب فالمركبات التي تعتبر عالية النشاط تقل خطورتها بطول المدة عندما تتلوث بيئة ما بها ، لكن يجب أن نلخذ في الإعتبار ألا نهمل الكميات التي تنقلها الآفات المعاملة إلى الإنسان وطعامه مهما صغرت قيمتها .

١-١-١-١ الأفيولات (Apholate : APN) :

- وهو إحدى أفراد مجموعة المعقمات الأيزرينية ورمزة الجزيئ $(C_{12}H_{24}N_4P_3)$
- ويذوب في الماء بمعدل ٢٠٠٠٠٠ جزء في المليون ويرتفع معدل ذوبانية إلى ٧٠٠٠٠٠ جزء في المليون في الكحول .
- والمركب غير ثابت في وجود الحرارة ولهذا يتم حفظه على درجة الصفر (حيث يمكن وأن يبقى دون تغير على هذه الدرجة لمدة شهرين)
- يتحلل في الوسط الحامضي بينما يكون ثابت في الوسط القلوي .
- تثبط المركب تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA)
- تثبط نشاط إنزيم لكتيك ديهيدروجينيز : (Lactic dehydrogenase)
- (LDA) الفوسفاتيز القلوي (Alkaline Phosphatase : ALP) مما يؤدي في النهاية لخمول الحيوانات المنوية .
- يمكنه التعقيم حتى تركيز يتراوح بين ٠,٣ - ٢,١ % فيوقف تكوين الحيوانات المنوية داخل الخصية و تكوين البويضات داخل المبيض .

١-١-٢-٢ التيبا (Tepa : Aphoxide) :

- إحدى أفراد مجموعة المعقمات الأيزرينية ورمزة الجزيئ $(C_6H_{12}N_3PO)$
- يذوب في الماء ويذوب تملأ بالكحول والأسيتون والإيثر
- المركب أكثر ثباتاً للحرارة عن المركب السابق
- يتحلل في الوسط الحامضي بينما يكون ثابت في الوسط القلوي
- يؤدي المعاملة بالمركب إلى تثبيط تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) وتلف للكروماتيد.

١-١-٣-٣ مركب ميثيبا (Metepa : Methaphoxide) :

- يتبع أيضاً مجموعة المعقمات الأيزرينية ورمزة الجزيئ هو $(C_9H_{18}N_3PO)$
- يذوب كلية (تماماً) في الماء معظم المذيبات العضوية
- يتحلل بالوسط الحامضي بينما يكون ثابت بالوسط القلوي

- فعلة يتأتى من تنشيطه لتخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) حيث يحتوى على مجموعة ميثيل (methyl group : CH_3) بكل حلقة من الثلاث حلقات .

١-١-٤- مركب المورزيد (Morzid) :

- أحد افراد مجموعة المركبات الأزيدينية ورمزة الجزيئي ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$)
- مركب ضعيف الذوبان فى الماء ويذوب ببعض المذيبات العضوية كالإثير البترولى والتولوين والبنزين
- يتحلل بالوسط الحامضى وثابت فى الوسط المتعادل والقلوى
- يؤدى أيضا إلى تنشيط تخليق الأحماض النووية .

١-٢-٢- مركبات الخردل النيتروجينية (Nitrogen Mustards) :

تدخل هذه المجموعة تحت المواد المؤكدة . وقد عرف تأثيرها فى علاج السرطان منذ أمد بعيد وبالرغم من أن عددا كبيرا من أفراد هذه المجموعة قد أثبتت كفاءة فى علاج الأورام إلا أن قتلها منها فقط هو الذى يعطى تأثيرا معقما . فغاز الخردل والمركبات المتشابهة تستطيع إحداث طفرات فى منطقة الخلايا الجرثومية . ويستبدل ذرة النيتروجين بذلامن ذرة الكبريت بجزء غاز الخردل أدى لتغير كبير فى قاعلية الغاز وسمي بغاز الخردل النيتروجيني (Nitrogen Mustard gas) حيث تعمل هذه المجموعة على إحداث الطفرات ومن أمثلتها :

١-٢-١- مركب كلورامبيوسيل (Chlorambucil) :

- يعتبر مركب عالي التأثير فى إحداث التشوهات فى الكلى والحالبين فى ٩٥% من أجنة الفئران (Rats) وذلك عند معاملة الأمهات فى اليوم الثانى عشر من الحمل بهذا المركب هذا بالإضافة إلى حدوث مثل هذه التشوهات فى الإنسان عندما أعطيت الأم المادة خلال الثلاث شهور الأولى من الحمل .

٢- مجموعة المعطّلات المضادة لنواتج التمثيل الغذائي (Antimetabolites):
وهي المركبات المتشابهة كيميائياً وتركيبياً للمكونات الحيوية في النظام البيولوجي للكائن الحي فتشابهها مع نواتج الأيض الهامة ومقدرتها في أن تحل محلها أو إزاحتها من مكانها فتصبح عملية التمثيل الغذائي غير فعالة .
فهى مركبات تمتع بتركيبية بنائية لجزيئاتها قريبة الشبة جداً لنواتج التمثيل الطبيعية (Natural metabolites) لأى عضو بالكائن المستهدف وعند دخولها العضو فإنها تحل محل نواتج التمثيل الطبيعية للعضو خلال تفاعل تبادل فى أنها مواد تدخل بدلا من نواتج التمثيل الضرورية لتكوين الخلية في التفاعلات الحيوية بالجسم بدلا منه فتظهر أعراض نقص التمثيل و غلبتها مركبات كيميائية معقدة للإثاث فقط .

وقد يدخل تحت هذا الإصطلاح بعض المركبات التى تتدخل فى عرقلة إنتاج بعض المواد داخل جسم الكائن الحي أو عرقلة إستخدامة مثل الأحماض الأمينية والبيورينات (Purines) والبريميدينات (Pyrimidines) والهورمونات .
وتستخدم من هذه المركبات ما يستعمل فى علاج مرض السرطان مثل مشابهات حمض الفوليك والبيورينات والبريميدينات بالإضافة إلى الجلوتامين (Glutamine) فهى تساهم فى التخليق الحيوي للبروتينات النووية (Nucloproteins) و التى لها نشاط تعقيمي عالى بمجرد دخولها للعضو حيث أن هذه المواد تقرب التخليق الحيوي (Violate synthesis) للأحماض النووية فى أنوية الخلايا الجنسية حيث تعتمد فاعليتها على نشاط عمليات التخليق فى أنوية الخلايا فى بيض الإثاث البالغة وهو ما يفسر أو يشرح السبب فى كون هذه المركبات تعمق فقط الإثاث.

ويلاحظ أن لمضادات التمثيل فعل معدي رئيسي (Main stomach action) و لهذا تعامل بها الكائنات المستهدفة من خلال إضافتها للغذاء و يكون أدنى تركيز يستخدم مع الغذاء هو ٠.٠٠٢٥ % كذلك فمن الأهمية بمكان الإشارة هنا إلى درجة سميتها العالية للبشر و الحيوانات كما أن لها تأثير على الأجنة علاوة على تأثيرها المعطر (Embryotoxic & Mutagenic effect) .

والمعطّلات الكيميائية التى تمثل هذا القسم تنتمى إلى مجموعة من المركبات تمتع تكوين الأحماض النووية وأى معقم كيميائى يدخل تحت هذه المجموعة من المركبات يجب وأن يكون متخصصا فى عمله بمعنى ألا يؤثو على جميع العمليات الحيوية بالكائن فيما عدا عملية التكاثر .

- وكذلك أيضا يلاحظ شدة تأثيرها على الإثاث البالغة خاصة عند إضافتها للغذاء المتناول .
- والمركب الأول ضعيف الذوبان في الماء (١٢٠٠ جزء في المليون) وأضعف ذوبانا في المذيبات العضوية فتبلغ في الكحول ٩٢٠ جزء في المليون ويلاحظ ارتفاع درجة الذوبان تدريجيا بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين (pH). بينما المركب الثاني صعب الذوبان في الماء.
- والمركب غير ثابت بالحرارة العالية بينما الثاني ضعيف الثبات
- تتلخص ميكانيكة فعلة في تثبيط تخليق حمض الديزوكسي - نيوكليك (DNA) بينما تتلخص ميكانيكة فعل المركب الثاني التعقيمي في تثبيط تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك
- وحيث أن الاعتقاد السائد بأن هذين المركبين يهدما داخل الجسم إلى ٥-فلورويوريديليك (5-Fluorouridylic acid) فيتوقع تشابهها في تأثيرهما.

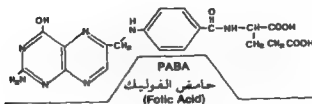


5-Fluorouracil

- ٢-١-٣- مركب ميركاتوبورين (6-Mercaptopurine) :
- أظهر المركب بإستخدامه عبر الغشاء البريتوني للفئران الكبيرة في اليوم السابع والثامن من الحمل الصفات التالية :
- (Anophthalmia)
 - (Microphthalmia)
 - إستسقاء الرأس (Hydrocephaly)

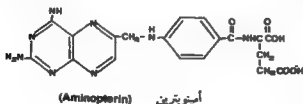
- ٢-١-٤- مركب ٦-كلورو بيورين (6-Chloropurine)
- أدت المعاملة بهذا المركب المشابة للبيورين إلى حدوث إستسقاء الرأس (Hydrocephaly) في نفس الحيوان .

مضادات حمض الفوليك هي المركبات التي تضاد إمكان إستعمالها في تكوين الأحماض النووية . ومن أمثلتها :



- وتعتبر هذه المركبات معقدات كيميائية للإنتاث لمعظم الألفاات
- المركب فعال جداً في التعقيم (٩٩.٥ %) وبتركيز يتراوح بين ٠.٠٠٥-١.٠٠ % .

- وتعتبر مادة Aminopterin (Aminopterin - glutamic acid - 4) من مشاهبات نواتج التمثيل ذات التاريخ الطويل التي تستخدم في الإنسان لإجهاض الأمهات الحوامل بالإضافة إلى كونه مادة مسببة للتشوه في الأجنة فعند معالجة بعض الأمهات بهذا المركب في الثلاثة شهور الأولى من الحمل أدت إلى حدوث تشوهات في ٨٥ % من أطفالهن حديثي الولادة .
- وبالرغم من أن هذا المركب لم يسبب أى تشوه في الفئران الكبيرة المعاملة به إلا أنه أدى إلى موت أو إمتصاص كثير من الأجنة .
- وعند دراسة التأثير المعقم للمركب على حشرة الدروسفلا وجد أن هذا التأثير يكون عكسيا (تعود إلى حالتها الطبيعية إذا أعطيت كمية زائدة من حمض الفوليك) .



٢-٢-٢- ميثوتركسات (Methotrexate) :

مركب (Methylofic) وهو مضاد في فعلة لعمل حمض الفوليك يعتبر مركب مسبب لحداث التشوهات .

التطبيق الميداني للمعقمات الكيماوية (Practical application) :

يواجه التطبيق الميداني للمعقمات الكيماوية عقبات كثيرة فالفوهة بين الاختيارات المعملية والتطبيق الميداني واسعة مما يتحتم معه إجراء المزيد من الدراسات والاختيارات ليتمنى معه الحصول على معقم كيميائي تطبيقية الميداني ناجح :

١-التعقيم المبدئي (Primary Screening) :

حيث يتم تقويم أولى للمعقم العادى على الكائن الحى المختبر التعرف على الأثر التعقيمي وعلاكة التركيب الكيميائي للمعقم ودرجة النشاط التعقيمي له للحصول على مشتقات أكثر فاعلية مع توفير طرق تربية نموذجية يتسنى معها تقصير دورة حياة الكائن مع سهولة تقدير النسبة المئوية للفقس أو التفذر أو الكفاءة التناسلية . والتقييم المبدئي لا يعطى معلومات واضحة وكاملة عن المعقم لإعتماد النشاط الكيميائي لجزيء المعقم على كلا من :

١-١- طريقة المعاملة : (Mode of adminstraion) :

حيث تختلف طريقة تأثير المركب باختلاف المعاملة لذا من الصعب تقويم كفاءة المركب قبل اختيار الطريقة المثلى للمعاملة فقد تكون المعاملة عن طريق الفم (Orally) مع الغذاء (Feeding) أو بمياة الشرب (Drinking water) أو المعاملة القمية (Topical application) أو بالحقن (Injection) أو بالغمر (Dipping) أو بالرش (spraying) أو بالتمريض للأسطح المعاملة (Treated surfaces) حيث الثلاث طرق الأخيرة تمثل خلط للطريقتين الأولتين.

١-٢-الطور المعامل

١-٣-الكائن المعامل

١-٤-المركب المستخدم للتعقم :

حيث كانت أحسن مجاميع المعقمات التى تمت معاملتها هـ. أفراد مجموعة الأزيدرينات (Aziridines)

٢-اختبارات خاصة (Special tests) :
تشمل عدة إختبارات تهدف لإعطاء صورة أكثر وضوحاً عن مدى أثرها التعقيمي لتحديد إمكانية ومدى وأتجاه إستخدامه :

- ٢-١-الجرعة المؤثرة (Effective dose) :
- وهي الجرعة التي تحدث أكبر نسبة تعقيم حيث يعتمد إختيار المعقم على:
 - حدود الأمان (Safety margin)
 - التأثير التعقيمي (Sterilizing effect)
 - التأثير الإبادةي (Testicidal effect)
- كما هناك ثلاث عوامل أمان أخرى ألا وهي :

٢-١-١-عامل الأمان : (SF_1) :
وهو الجرعة القاتلة للتصيف (LD_{50}) من الكائن وتحسب من خط الجرعة المميتة مقسوما على الجرعة المعقمة للنصف (ED_{50}) من خط الجرعة المسبب للتعقم $= (ED_{50}) + (ED_{50}) (SF_1) = 5 <$
فإذا كان ناتج القسمة > 5 فإنه يمكن إستخدام المعقم الكيماوي بنجاح .
ويعيب إستخدام عامل الأمان الأول (SF_1) ما يلي :
• إعتماده على الجرعة القاتلة للنصف والمؤثرة بالتقييم على النصف والتي لا تعبر بدقة عن مستوى التقييم المطلوب : مستوى التقييم الكامل .
• ميل خطوط الاتحاد .

٢-١-٢-عامل الأمان الثاني (SF_2) :
وهو القيمة : $ED_{99.99} + LD_{50} - ED_{50}$
• فإذا كانت القيمة $<$ الصفر يستخدم المركب كمعقم ناجح بدون موت .
• ويلاحظ أنه لايعتمد على ميل (إنحدار) الخطوط .

٢-١-٣-عامل الامان الثالث (SF_3) :
ويتم الحصول على قيمة بقسمة أكبر (أقصى) جرعة مسموح بها على أقل جرعة مؤثرة : $(SF_3) = \frac{\text{أعلى جرعة مسموحة}}{\text{أقل جرعة مؤثرة}}$
(Max. Tolerated dose)
(Min effective dose) أقل جرعة مؤثرة

- فإذا كانت قيمة <1 فإن المركب يستخدم كمعقم ناجح
- ويعتمد قيمة على النتائج الفعلية للتجربة وليست على نتائج تجارب إحصائية (كما في عامل الأمان الأول والثاني) فكل جرعة مؤثرة ED₉₉ و أكبر جرعة مسموح بها.

٢-٢- استجابة الجنس (Sex-response) :

حيث يكون من المفضل أن تكون إستجابة كل من الذكر والأنثى مرتفعة للمركب المختبر حيث أن إستجابة (حساسية) أحد الجنسين دون الآخر يقلل من إمكانية التوصل إلى تعقيم فعال ومجدي فحساسية الأنثى للمعقم غير كافية لخفض المجموع (Population) حيث تعقيم الذكور هو الأجدى والأكثر فاعلية وتأثيراً عن الإناث لقدرة الذكر على تلقيح أكثر من أنثى : تلقح متعدد (Multiple mating) فبالنسبة للمعقات المضادة للمثلاث (Antimetabolites) نجد أن تأثيرها على الإناث يكون أكبر من مثيلة على النشاط التمثلي (يكون أكثر حساسية جداً) لأي مؤثر خارجي خاصة إذا ما كان مضاد المثلاث يوقف نمو المبايض وتحتل وتمتص البويضات بالأنثى وكلمت تقصت الأنثى في العمر ينخفض مستوى هذه التأثيرات ونادر ما يحدث هذا في حالة الذكور حيث معظم الحيوانات المنوية الكافية للإخصاب تتكون قبل خروج الطور الكامل لعدة ساعات - وعالية فيمكن إستخدام المركب المعقم بالحقن مثلاً أثناء فترة النشاط الخاصة بمراحل تكوين الحيوانات المنوية وقد تمنح الخاصية السابقة كمضاد للمثلاث إمكانية تطبيقها بنجاح للإناث عموماً ولكن نجد أن الجرعات الضئيلة منها كافية لأحداث عقم كامل للإناث وهو مايعوض ذلك. أما مجموعة داي مثيل أمينات كالهمبا (Hompa) والهيميل (Hemel) تظهر تخصص في عقم الذكور كذلك بعض مركبات الكيريت - تراي أزينل (S-Triazines) حيث تؤدي لعقم بالذكور وجرعات أقل عشرة مرات عن الإناث. وعند خلط المركبات الأخيرة مع مضادات المثلاث يتسنى الحصول على تعقيم كامل للذكور والإناث وبتركيزات منخفضة مع خفض السمية.

٢-٣- ثبات التأثير التعقيمي (Permanence) :

تقد يكون تأثير الجرعة المعقمة مؤقت فتعود الخصوبة مرة أخرى بعد فترة ثبات (Sterility duration) حيث يتاح للأفراد المعقمة التزاوج مع ذكور و

إنثا خصية حيث أدى لإحلال الذكور العقيمة بمركب تيبا محل ذكور طبيعية إنخفاض معدل الفقس من ٨٧,١% إلى ٢٥,٥% وهو ما يشير لأن الذكور العقيمة قادرة عند إحلالها محل الطبيعية إلقاء قمل التلقيحات الأولى أى فترة الحيوانات المنوية المعقمة على متافسة الحيوانات المنوية الطبيعية. أما عند إحلال ذكور طبيعية محل عقيمة زاد بها الفقس من صفر إلى ٥٣,٤% .
ويلاحظ أنه قد تؤدي زيادة تركيز المعقم لأضرار جانبية (Side effects) كإنخفاض فترة حياة الكائن وهناك لا يبقى أثر المعقم طويلا لموتها فيمكن للذباب المنزلي إكمال عشرون دورة لثموا الخلايا التناسلية أى (Gonotrophic cycles) وهي ما زالت حية أى حوالي خمسة وأربعون يوم حيث تصل فترة للنشاط الجنسي أخصاها في بداية الطور الكامل فتضع أكبر كمية ممكنة من البيض ثم تفل مع تقدم العمر تتدرجيا .

٢-٤-التخصص (Specificity) :

ويعبر عن التخصص باختلاف نشاط المركب من كائن حي لأخر فهو يختلف باختلاف الكائنات المختلفة حيث يكون مؤثر على الكائن المستهدف .
وعموما فالتخصص في المعقمات للحيوانية على جدا بإستثناء بعض أفراد مجموعة الأيريدينات ومضادات المثلاث وعموما تفضل درجة التخصص العالية حتى لا تؤثر على كائن حي آخر قد يكون وجوده فى البيئة مفيد كالمفترسات والمتطفلات والفحل . . .

- كذلك تختلف درجة التخصص باختلاف الأعضاء المختلفة بالكائن وكذلك باختلاف الطور المعامل من الكائن ولهذا يجب تحديد الطور المعامل الأكثر حساسية تجاه المعقم فالحشرات ذات التطور الكامل نجد أن الطور اليرقى يظهر نشاطا ملموسا (عدا يرقات البعوض) خصوصا يرتبتي حشرية وغمدية الأجمة حيث يعتبر طور العنزة مقاوم للمعقمات (رغم حساسية العالية للإشعاع) اللهم أن التعقيم الكيماوى بالمعقمات لمدارى ذبابة الفلانة أظهر نجاحا تجاه مركب التيبا قطع وربما يعزى ذلك لتأثيره على طور الضررة الكاملة .
- كذلك وجد أن الحشرة الكاملة للتيدان احلزونية والذباب المنزلي كانت حساسة خاصة الحشرة الخروج وهو ما يعضد فكرة الأثر

المتبقى من المركب لطور الحشرة الكاملة ولهذا يكون أوضح .
بالضربات الحديثة الخروج .

• كما تختلف درجة التخصص باختلاف الجيل ولذا يفضل أن يستمر التعقيم ليس فقط على جيل الأباء بل أيضا على جيل الأبناء خاصة إذا ما تأثر ظهور الأثر التعقيمي لعوامل جينية وهو ما يسمى بالتأثير المتأخر (Later effect) لذا فتأثير المعقم النهائي يتم عن طريق حساب النسبة المتوية للتعذر في جيل الأبناء بينما في حالة الدودة الحلزونية ونجاسة الثمار المكسكية تتم قياس الكفاءة التناسلية والنسبة المتوية للفقس بثلث جيل الأباء .

• كذلك تختلف درجة التخصص باختلاف طريقة التعاطي (Mode of administration)

٢-٥- المنافسة : الإعتداء الجنسي (Sexual competitive aggressiveness) :
المعقم الكيماوي الناجح يجب ألا يؤثر على المنافسة الجنسية أو التزاوجية للكائن المعقم حيث يجب أن يكون لها القدرة الكاملة لمنافسة الكائن الطبيعي ، فقد تكون الذكور المعقمة أقل إستعدادا جنسيا عن مثيلتها الطبيعية .
وتقاس المنافسة التزاوجية (الجنسية) بتقدير نسبة الذكور المعاملة (T ♂) والغير معاملة : الطبيعية (UT ♂) مع المتواجدة مع إناث عادية (UT ♀) ثم حساب النسبة المتوية للتعقيم للملاحظة على النسبة المتوية للتعقيم النظرية وهو يعرف بقيمة التنافس (Competitive value : CV) إذن قيمة التنافس : $CV = 1$ و هنا تكون المنافسة الجنسية متساوية (Equal competitive)
 $CV < 1$ و هنا تكون المنافسة الجنسية فائقة (Hyper competitive)
أي أن الذكور المعقمة أكثر منافسة ونشاطا
 $CV > 1$ و هنا تكون المنافسة الجنسية محدودة (Hypo competitive)
أي أن الذكور المعقمة غير قادرة على منافسة الذكور الطبيعية

وقد تنخفض فترة حياة الكائن المعقم نتيجة التعقيم الكيماوي في حدود يسمح بها فكلما أرتفعت المنافسة الجنسية كلما إنخفضت فترة حياة الإناث

وبالعكس حيث تمتنع إناث الديدان الحلزونية عن التزاوج بعد التلقيح الأول خاصة عندما تكون نسبة الذكور للإناث ١:٣ حيث تحدث لها حالة إزعاج (Harassment) فتتخفص فترة حيلتها وهو ما يعد مقياس للكفاءة الجنسية للذكور (Sexual aggressive).

٢-٦- المقاومة (Resistance) :

لا تختلف المعقمات الكيماوية عن باقي الكيماويات الأخرى من حيث ظهور صفة المقاومة للكائنات المعاملة بها فإختلاف حساسية الكائنات بإختلاف المادة المعقمة يكون نتيجة إلى تفاوت أفراد المجموع لفعل المعقم وهي أول علامات المقاومة التي ما هي إلا عملية إبتخاب وضغط إبتخابي لأفراد المجموع حيث يزداد نموها باستمرار التعرض بالأجيال المتعاقبة كالتي ظهرت مع الذباب المنزلي والبعوض الناقل للحمى الصفراء عند معاملتها بمركب النيبا والأفولات على الترتيب بينما لم تظهر مع الذباب المنزلي عند معاملته بالأفولات لمدة ٨٠ جيل .

الباب الحادي عشر

الإخراج وصور المواد الإخراجية

يتم الإخراج البولي عن طريق الكلي سواء بآلية الانتشار البسيط (Simple diffusion mechanism) أو بآلية النقل النشط (Active transport mechanism) أما المواد الإخراجية الناتجة من التمثيل والغير قابلة للهضم أو الزائدة عن حاجة الأمتصاص بالقناة المعد معوية (Gastrointestinal duct) فيتم إخراجها من الجسم خلال عملية التبرز .

وكما هو معروف تزال جزيئات السموم و الملوثات البيئية المختلفة و كما هو معروف تزال (Poisons & Environmental Pollutants) من الجسم بطرق شتى وتعد الكلي أهم عضو في الجسم ذات كفاءة عالية في إخراج السموم .

و يحتمل أن كثير من المواد الكيميائية تزال من الجسم بهذا الطريق عن أي طريق إخراجي آخر كما لوحظ سابقاً أن الكبد و التنظام المراري (الملوثات البيئية و السموم الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها ... للمؤلف أ.د. فتحي عفيفي) يعد أيضاً من أهم طرق إزالة و طرح (Elimination) المواد الغريبة (Xenobiotics) كأفراد مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية (مثل عائلة مركب الدنت و مشابهاً Isomers) و مماكاناته (Analogues) و عائلة السيكلوداينات الكلورية و البيفينولات عديدة الكلور) و الملوثات البيئية العنصرية كعنصر الرصاص و الزئبق و السيليوم .

كما تلعب الرئة أيضاً دورها كمصو إخراجي علاوة على أن الرئتين و الأغشية المخاطية بالأنف و الشعبيات تحتوي على إنزيمات نشطة للتحويل الحيوي (ديناميكية السموم و الملوثات البيئية و إستجابة الجهاز التنفسي و الدورى لها . للمؤلف أ.د. فتحي عفيفي)

فالمركبات السامة تخرج للبول بنفس آلية الكلية المستخدمة لإزالة النواتج النهائية للتمثيل (End products) من الجسم و هي :

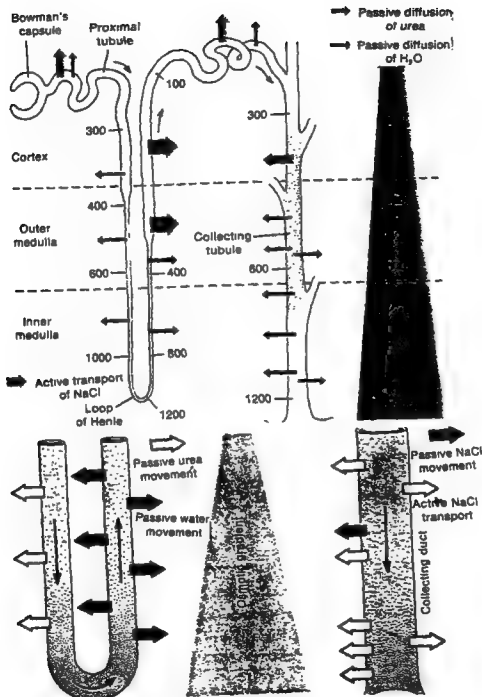
- ١- عمليات ترشيح كبي سلبى (Passive glomerular filtration) :
و ذلك لكل من اليوريا و الماء و
كلوريد الصوديوم شكل رقم (١١-١)
- ٢- عمليات انتشار أنبوية سلبى (Passive-tubular diffusion)
- ٣- عمليات إفراز أنبوي نشط (Active tubular secretion)

فالكلى تستقبل حوالي ٢٥% من خرج القلب (Cardiac output) وحوالي ٢٠% منها ما هو إلا رشح كببي (Glomerular filtrate) من الكبيبات حيث الشعيرات الدموية الدقيقة المنتشرة عليها بها تقوَب كبيرة نوعا ما تتراوح أقطارها بين ٤٠ - ٤٥ ميكرومتر ومن هنا فإن بعض المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية يمكن وأن تترشح منها عند الكبيبات إلا جزيئات السموم و انملوثات ذات الوزن الجزيئي الأكبر من ٦٠,٠٠٠-٧٠,٠٠٠ دالتون وأغلب جزيئات المواد السامة لا تترشح كما تؤثر الدرجة التي ترتبط بها جزيئات هذه السموم ببروتين البلازما على معدل الترشح حيث أن المادة السامة والمرتبطة تكون كبيرة لدرجة عدم إمكانية مرورها من هذه الثقوب .

و بمجرد ترشح جزيئات هذه السموم من الكلية ربما تبقى في منطقة الأنابيب (Tubules lumen) أو ربما تفرز أو يعاد امتصاصها سلبيا (Passive reabsorbed) عبر خلايا الأنابيب التفرعية ومنها تمر إلى مجرى الدم .
 وأساسيات التحكم في الانتشار الراجع لجزيئات السموم عبر خلايا الأنبوب هي نفسها التي تتحكم في أليفت الانتقال السلبي الغشائي ولهذا فإن جزيئات السموم و الملوثات البيئية الغير قطبية (Non-Polar compounds) وكذلك الجزيئات الغير أيونية ذات معامل التوزيع التجزيئي (Partition distribution) العالي للدهن / ماء سيعاد امتصاصها سلبيا في حين أن جزيئات المركبات القطبية (Polar compounds) والأيونات وكذلك الجزيئات القابلة للتأين (Ionizable molecules) سوف تكون غير قادرة على الانتشار وبالتالي ستفرز خلال البول .

أما جزيئات السموم القاعدية (Basic molecules) فتخرج وبمدى كبير إذا ما كان البول حامضيا بينما جزيئات السموم الحامضية (Acid molecules) فتخرج و بدرجة أكبر إذا ما كان البول قلوي وكتطبيق لهذه المعرفة العلمية وعليه فعند المعاملة بالفيتوباريتال (سمية الفيتوباريتال كحمض ضعيف ذو اللوغاريتم السالب لأيون الهيدروجين $pK_a = ٧.٢$) فإن النسبة المئوية لها في الصورة الأيونية في البول تتغير و بوضوح عند تغير مستويات أس تركيز أيون الهيدروجين (PH) لبول الثدييات.

فاللتسمم بالفيتو بلاريتال له علاقة قوية بعملية قلبية البول خلال التماسطي ليكربونات الصوديوم والتي تؤدي لزيادة معنوية في إخراجها .



شكل رقم (١-١١): نموذج للتدفق بطول الأنبوب البولي والتدفق المعاكس لعقدة هنلي في الكلى:

حيث تشير: الأسهم السوداء: إلى النقل النشط و السهمي لمركبة و نقل كلوريد الصوديوم
 الأسهم البيضاء: إلى النقل السلبي للماء و اليوريا

وكذلك الحال في حالة التسمم الحاد بالساليسيلات (Salicylate) فإن
إسراع الفقد فيها من خلال الكلى يمكن الحصول عليه من خلال تعاطي
بيكربونات الصوديوم .

وتعد الكلى العضو الوحيد المتخصص من حيث:

وظيفتها الإخراجية

وظيفتها الاستيعادية (الإسترجاعية)

فالأخلاق الكبدية آكل في تخصصها عن مثيلتها الموجودة بالكلية ، فبالرغم
من كون الخلايا الكبدية تقي و تنجز وظائف غير قيمة لكنها مكملة
(Complement) للإخراج البولي وإخراج المركبات التي لا يمكن إخراجها
بالكلية بنفس الكفاءة .

وبعض الأعضاء الأخرى تتضمن وظيفتها أيضا عملية إخراج السموم
وطرحها خارج الجسم (Elimination) ولكن في أغلب الحالات فإن عمليات
التخلص من السموم بالأعضاء الأخرى بالجسم غير الكلى والكبد تكون
بمحض الصدفة (Incidental) ، وطالما أن الإفراز الكبدى والبولى يتم في
ممرات كثيرة ويكون كل منها مكملا للآخر حيث أن معظم السموم تفرز
وبدرجات متفاوتة خلال كلا الطريقين الكبدى والكلى فإن ذلك يستوجب
مناقشتها معا .

وغالبا ما تكون الكلية هدف العديد من المواد السامة التي يتم التعرض لها
فهناك الآن انطباع مألوف بأن الفشل الكلوي (Renal insufficiency) سببه
التعرض للمواد السامة والممكن تداخلها مع مكونات الكلى خاصة في
المناطق الصناعية حيث التعرض للعديد من المواد ذات الجهد السام على
التفرونات فبعض هذه المواد موجودة في البيئة [كمبيدات الآفات (Pesticides)
خاصة مبيدات الحشائش (Herbicides) مثل ٥.٤.٢ - تراى كلوروفينوكسى
أسينث (2,4,5-T) و البيفينولات عديدة الكلور (PCBs) و رابع كلورو داي
بنزو -بارا-ديوكسين (Tetra Chloro Dibenzo -p- Dioxane : TCDD) و العناصر
الثقيلة مثل الزئبق و الكاديوم] والبعض الآخر يوجد بمستوى خطر تبعا
لنوع منطقة العمل اليومي الذي يقوم به [كالهالو ألكانات (Halo alkanes) و
الهالو ألكينات (Halo alkenes) والعناصر الثقيلة و البنزوكيماويات والبويات و
البوليميرات] أو بعضها يكون نتيجة تعاطي العقاقير الطبية كالمضادات
الحوية (كالأمينو جليكوزيدات و الميفالوسبورين) والمضادات خاصة

المسكنات من النوع الغير مخدرة (Non-narcotic analgesics) كالفينامستين و
الأسيتامينوفين و السيكلوسبورين - أو مسيس بالانتين وكذلك الجواهر
المستخدمة في الراديو جراف (Radiographic contrast agents) كذلك فيعض هذه
المواد يكون متداخلا مع البيئات الغذائية [مثل التوكسينات (Toxins) المتكونة
من الفطريات والبكتريا كذلك الهالو ألكانات في ماء الصنبور المكلور كذلك
بقايا المبيدات خاصة مبيدات الحشرات]

فأشار مركز فصل الهيموجلوبين (Hemo dialysis center) بألمانيا الغربية بأن
حوالي ١٣% من مرضى ألمانيا الغربية والمسجلين لفصل الهيموجلوبين
(١٩٨٣) يعانون من الفشل الكلوي نتيجة الاستخدام الزائد للمسكنات خاصة
المسكنات من النوع السابق ذكره مثل حمض الأسيتيل ساليسيليك و الفينامستين
و الأسيتامينوفين حيث يباع سنويا حوالي بليون قرص ممكن حيث تعد
الكمية المقابلة لهذا الاستهلاك هي ١,٣ جم / (Capita) في حين تصل
الكمية المقابلة لها بأستراليا ٤٠ جم و بسويسرا ٢٢ جم وأن نسبة
المرضى هذه (١٣%) تتفاوت بين مدن ألمانيا الغربية بين (٥٠%-٥٠%)
حيث أشار المركز لوصول هذه النسبة إلى ٣٣% .

صور المواد الإخراجية

تتحدد صور المواد الإخراجية من الجسم فهي إما :

١- مواد كبريتية :

وتكون مخرجة في صورة ثاني أكسيد الكربون والنتاج من عمليات
التمثيل الهضمي (Catabolism) داخل خلايا الجسم وتخرج أثناء عمليات الزفير
خلال الجهاز التنفسي .

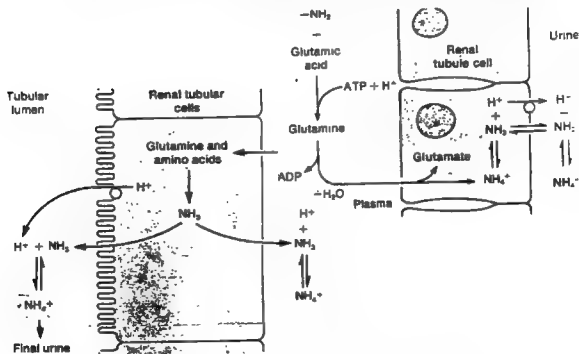
٢- مواد نيتروجينية :

وهي جزيئات لمركبات تحتوي على ذرة نيتروجين ناتجة من :

١. عمليات تمثيل مواد غذائية بروتينية تحتوي في تركيبها أصلا على
ذرة نيتروجين .

٢. أو ناتجة من عمليات تمثيل مواد غذائية غير بروتينية لكنها تحتوي
على ذرة نيتروجين وتتحول إلى بولي ببتيد ثم إلى ببتيد ثلاثي فببتيد
ثلاثي ثم إلى أحماض أمينية (بالقلويات) ثم لنواتج هدمية أقل كالأمويا
أو اليوريا أو حمض اليولييك (معظم الحيوانات) .

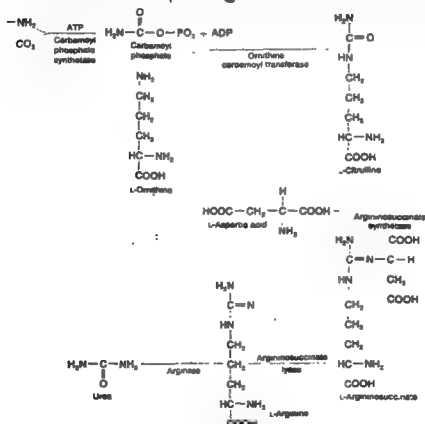
كما تنتج الأمونيا لتحلل المواد البروتينية بفعل الكاتبات الحية الدقيقة بالأمعاء الغليظة أو تنتج الأمونيا لتحليل اليوريا (البولينا) بالتزيم اليورينيز : يوريا (بولينا) $\xrightarrow{\text{يورياز}}$ ٢ أمونيا + ثاني أكسيد الكربون و تنتشر بحرية إفرازات الأمونيا للنتجة في الخلايا البولية (Renal cells) من خلال صلية إزالة الأمين من حمض الجلوتامين و الاحماض الأمينية خارج الخلايا ، شكل رقم (٣-١١) إلى البلازما و محفظة الإنبيبات و حيث تعبر الصورة الغير مشحونة الذائبة في الدهون (NH_3) و تعبر جدار الخلايا إلى البول بالانتشار بينما البروتون النشط ينتقل إلى المحفظة و في النهاية تتفاعل مع أيونات الهيدروجين المفزة بالخلايا البولية منتجة الأمونيا (NH_4) و التي تمكث بصورة مؤقتة حتي يتم تصديدها في البول حيث تكون غير قادرة علي الرجوع للانتشار مرة أخرى في الخلايا وتصيد الأمونيا بهذه الطريقة تيسر تيسيع درجة الميل للأمونيوم (NH_4) (Sets up a steep gradient for ammonium to diffuse out of the collecting duct).



شكل رقم (٣-١١) : مسار إفراز الأمونيا

٢-٢- اليوريا : البولينا (Urea) :

وتنتج من هدم الأحماض الأمينية إلى أمونيا تتحول بدورها خلال دورة الأورنيثين بالكبد إلى يوريا (بولينا) شكل رقم (١١-٤) حيث تتحد الأمونيا و ثاني أكسيد الكربون في وجود خمس جزيئات أدينوسين تراهي فوسفات . وتسمى الحيوانات المخرجة للفضلات النتروجينية في صورة يوريا (بولينا) بالحيوانات المخرجة لليوريا فهي مادة إخراجية أقل ضررا وسمية عن الأمونيا نتيجة إنخفاض معدل ذوبانها فيحتاج الجسم إلى الماء لإخراجها ولكن بدرجة أقل من الأمونيا وهو ما يحدث في الثدييات والأسماك العظيمة والبرمائيات والصلحاف . وقد تتكون اليوريا في بعض الحيوانات الأخرى بالتحليل المائي الإنزيمي بالبكتريا بواسطة إنزيم الأرجيناز (Arginase) أو إنزيم الأيتوكيناز لحمض اللاتيك الناتج من هدم الأحماض النووية .



شكل رقم (١١-٤) : دورة اليوريا (الأورنيثين)

والجدول التالي يوضح معدل إخراج بعض المكونات الهامة براشح الكلى ومثيلها في البول / يوم -

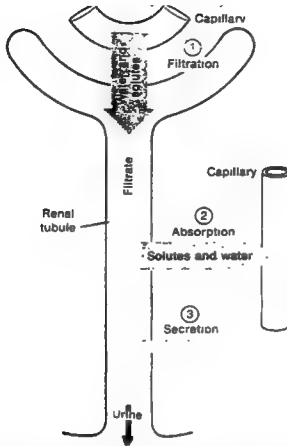
جدول رقم (١١-١) معدل الإخراج الكبيبي والبولي/يوم لبعض المكونات الحبيوية:

المكون	معدل الإخراج اليومي بالراشح الكبيبي (Glomerule filtrate)	معدل الإخراج اليومي بالبول (Urine)
الماء	١٨٠,٠٠٠ مل	١,٥٠٠ مل
الصوديوم	٢٠,٠٠٠ مليمول	١٥٠ مليمول
البروتين	٢٠ جم	٠,٠٢ جم
اليوريا (بولينا)	٥٠ جم	٢٠ جم

تكوين البول:

يكون هناك احتمال لإخراج بول زائد التوتر (Hyper tonid) بالقنوات المجمعة (Collecting tubes) بالكلى ، شكل رقم (١١-٥) بسبب أيونات الكلوريد المضغوطة خلال الفراغات البينية (Interstitial) المحيطة و ذلك من خلال انتقال الراشح للطرف الصاعد لعقدة هنلي (Henle's loop) فهذا الجزء من العقدة غير منفذ للماء وهو ما يعني بأن الماء لا يمكنه التسفك للتدرج الاسموزي الناشئ. وتكون النتيجة النهائية أن تحتفظ الأنسجة البينية بتوتر عالي زائد وهنا يكون الراشح التارك لعقدة هنلي زائد التوتر ، شكل رقم (١١-٦ أ ب) .

وبمقارنة الشكلين (أ) و (ب) عندما يتفق الراشح مرة أخرى خلال نخاع الكلية فالأنابيب المتجمع تحدث إعادة امتصاص للماء بالأنسجة البينية وتكون النتيجة أن البول يصبح زائد التوتر وهو عندما يكون الهرمون المضاد لإدرار البول (Anti-diuretic hormone :ADH) يحدث هذا التأثير . ويكون إعادة امتصاص الماء محتمل فقط في وجود الهرمون ، فبدون تأثير هذا الهرمون فإن جدر القناة المخرجة تكون غير منفذة للماء .

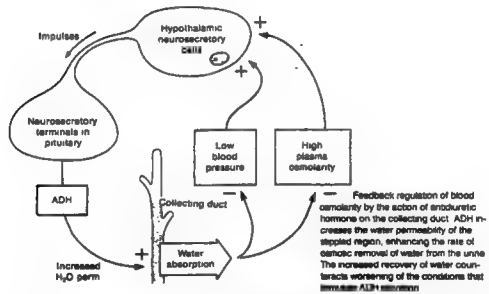
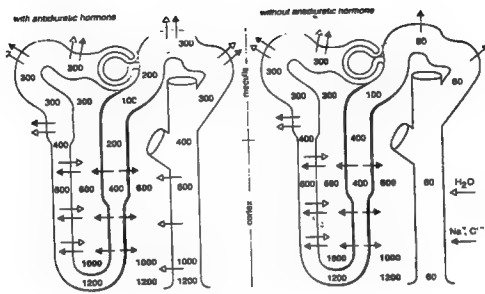


شكل رقم (١١-٥) : العمليات الثلاثة المتضمنة لإنتاج اليوريا في النفرون
 حيث تتم الخطوة الأولى في محطة بومان بينما الخطوتان الثانية (الإمتصاص) و الثالثة (الإفراز) تتمثل معقها بطول الأنبوب البولية










و الشكل التالي (١١-٧) يبين التركيز النسبي للدم إلى البيئـة والتركيز النسبي للبول إلى الدم .

٢-٣- حمض اليوريك (Uric acid) :

يتم التخلص من حمض اليوريك من الجسم وبأقل كمية من الماء وهو ما يحدث بالحيوانات الصحراوية (للزواحف-الطيور - الحشرات - الثعابين) وحمض اليوريك أقل ضرراً و سمية لأنه أقل ذوبالاً في الماء .
 وتسمى الحيوانات المخرجة للفضلات النيتروجينية في صورة حمض يوريك باسم الحيوانات المخرجة لليوريا (Uricotelic animals) .

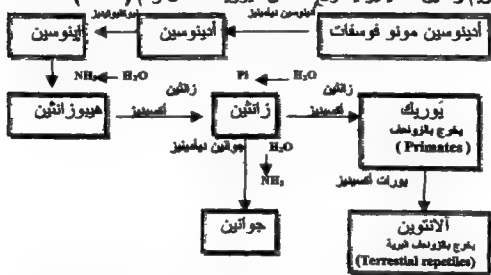


شكل رقم (١١-٦) : شكل تخطيطي يمثل تكوين الأورينا
 حيث تشير الأرقام إلى الأسوية النسبية بينما الجذر الكلية الماء
 لتشير إلى الجزء الغير متلف من الأنبوب .

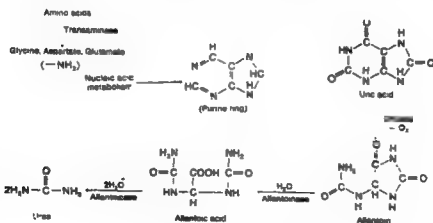
	Blood concentration relative to environment	Urine concentration relative to blood		
Marine elasmobranch	Isotonic	Isotonic		Does not drink seawater Hypertonic NaCl from rectal gland
Marine teleost	Hypotonic	Isotonic		Drinks seawater Excretes salt from gills
Freshwater teleost	Hypertonic	Strongly hypotonic		Drinks no water Absorbs salt with gills
Amphibian	Hypertonic	Strongly hypotonic		Absorbs salts through skin
Marine reptile	Hypotonic	Isotonic		Drinks seawater Hypertonic salt-gland secretion
Desert mammal	—	Strongly hypertonic		Drinks no water Depends on metabolic water
Marine mammal	Hypotonic	Strongly hypertonic		Does not drink seawater
Marine bird	—	Weakly hypertonic		Drinks seawater Hypertonic salt-gland secretion Weakly hypertonic urine
Terrestrial bird	—	Weakly hypertonic		Drinks fresh water

شكل رقم (٧-٩١): التركيز النسبي للدم إلى البيئة والتركيز النسبي للبول إلى الدم

وينتج حمض اليوريك من بقايا هضم المواد النيتروجينية من خلال الدورة التالية شكل رقم (٨-١١) حيث يتحول الأدينوسين تراهي فوسفات بانزيم النيوكليوتيداز وفي وجود الماء إلى أدينوسين والذي بدوره يتحول إلى إينوسين (Inosine) ومرة إلى هيپوزانتين فيتحول إلى زانتين و بلامسة أنزيم زانتين أكسيداز يتحول لـ حمض اليوريك الشكل رقم (٩-١١) .



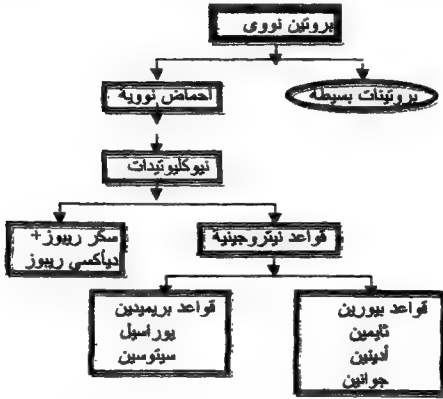
شكل رقم (٨-١١): مسارات حمض اليوريك من بقايا هضم المواد النيتروجينية



شكل رقم (٩-١١) : كيفية تكوين حمض اليوريك

٢- مواد نيتروجينية (فضلات) مفرجة :

وتنتج هذه الفضلات من عمليات التمثيل الهدمي (Catabolism) للأحماض النووية (فتبلغ نسبتها ٥% من النيتروجين الكلي المخرج) إلى قواعد جواتيديين و أورنيثين و بريميدينات تطرد خارج الجسم بدون تغير في تركيبها . أما البيورينات فتطرح خارج الجسم بدون / أو بتغير من خلال عمليات الهدم و التي تصل بها إلى حمض اليوريك وحمض أأنتوين أو الأمونيا كما بالشكل التخطيطي رقم (١١-١٠) التالي .



شكل رقم (١١-١٠) : مسار هدم الأحماض النووية

٤- مواد نيتروجينية متنوعة مفرجة بعد هضم البروتينات والأحماض النووية :

٤-١- تراي ميثول أكسيد أمين (Tri Methyl Oxide Amine : TMO) : وهي مادة

غير سامة ذائبة في الماء ويتم طرحها خارج أجسام بعض الأسماك .
وبعض الفقاريات .

٤-٢- حمض الهيوريك و الأورثويك : وهي مواد سامة و لكن بدخولها
الكبد يحولها لنواتج مقترنة (Conjugate products) من خلال التفاعلات
الثانوية كتفاعلات التمثيل من النوع الثاني وتطرح مع البول حيث
يخرج حمض الهيوريك مع الكتيبات وحمض الأورثويك مع الطيور .

٤-٣- الكرياتين و الكرياتينين : حيث يرتبط الكرياتين بالفوسفات مكون
فوسفات الكرياتين كمخزن للطاقة تخزن في العضلات وعند بذل أي
مجهود عضلي يستلزم بذل طاقة تتكسر رابطة الفوسفات وتبقى
الكرياتين و التي تطرح مباشرة أو بعد فقد جزيء ماء وتتحول
لكرياتين تطرح بالبول .

٤-٤- البنزيدينات (Benizidnes) : وهي صبغات نيتروجينية تترسب بأجنحة
الحشرات كالفراشات بصورة مادة إخراجية .

الباب الثاني عشر

النفاذية و الامتصاص
بالمناطق التشريحية بالجهاز الإخراجي

يتكون الجهاز الإخراجي بالفقاريات بصفة عامة من المناطق التشريحية التالية :

١- الكلية (Kidney) :

وهي العضو الوحيد بالجسم والمصمم لإخراج أغلب التواتج الثانوية (By-products) للتمثيل الغذائي و أغلب المواد الغريبة (Xenobiotics) كالسموم والملوثات البيئية القطبية والممثلة الهيدروفيلية (Hydrophilic metabolites) للمسموم الليبوفيلية والفضلات النيتروجينية كاليوريا وحمض البوليك .

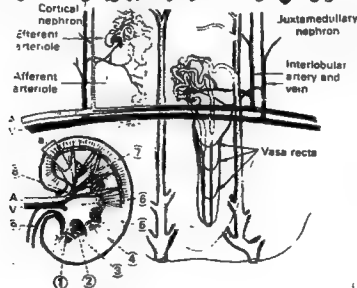
ففي الظروف الطبيعية يمر حوالي ٢٠-٢٥% من دم ضخ القلب للكلية أي ما يعادل ١٢٠٠-١٣٠٠ ملل دم / دقيقة وهو مساوياً لوزن ٦٦٠ ملل بلازما / دقيقة ، حيث يترشح ٢٠% من البلازما خلال الكبيبات بالكلية بسرعة ترشح كيمي تساوي ١٢٥ ملل / دقيقة وهو ما يعني أن الحجم الكلي من الدم الدوراني يبلغ حوالي ستة لترات تمر من خلال القلب مرة كل ٤-٥ دقيقة وهذا المعدل من الدوران يخدم في اتجاهين :

□ حيث يترشح الدم بمعدل عالي والذي يسمح بتحكم ثابت في تركيبة.
□ يؤكد الإمداد الضخم أيضاً إمداد موازٍ له بالأكسجين وهذا ضروري لأن خلايا الأنبيبات البولية تستهلك أكبر قدر من الأكسجين عن خلايا الجسم كله فتقريباً يمر ١٢٥٠ ملل من الدم خلال الكلتيون / دقيقة حيث ١٢٥ ملل من الراشح تتكون من الكبيبات و ١٢٤ ملل منها يعاد امتصاصها.
وهنا لا بد وأن يأخذ الترشيح الكبيبي مكانة لأن الضغط الهيدروستاتيكي الصافي في الشعيرات الشريانية أعلى بكثير عنه في الأنبيبات (٢٥ مم ز) وهذا يبين للراشح له نفس تركيب الجزيئات الكبيرة ذات الكتلة الأكبر من ٧٠٠٠٠ دالتون والغير قادرة على المرور من الغشاء المرشح للشعيرات الكبيبية ولا تدخل في الراشح الكبيبي ويجب التنويه هنا بأن اختياريّة الترشيح لا تأخذ مكانتها فقط بالنسبة لحجم الجزيئات ولكن أيضاً على أساس الشحنة الكهربائية حيث توجد على خلايا الطلائية الداخلية مجموعات من الشحنات السالبة تلعب دورها هي أيضاً في عملية الاختياريّة فتتفد كل الأيونات والجزيئات الصغيرة و الأليكترواينات وتعود البروتونات فقط البلازما .

ويوجد بالجسم كائنان بالقرب من جذر البطن الخلفي وبجانب العمود الفقري بالتجويف البطني أعلى الحوض ، شكل رقم (١٢-١) وتبلغ أبعادها

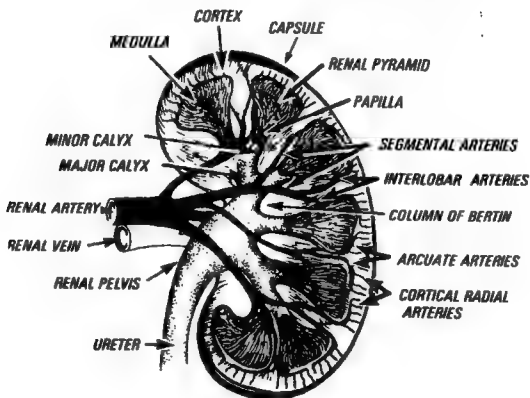
١٢x٦x٣سم. يتصل من سطحها الداخلي الشريان الكلوي المتفرع من الأورطي ليتفرع بداخلها لشعيرات توزع بداخله الدم كذلك يدخلها الوريد الكلوي المتفرع ليرجع بداخلها لتجمع الدم وتعود به من الكلية ليصب في الوريد الأجوف فالقلب بعد تخلصه من الفضلات الموجودة في الدم .

ويخرج من السطح الداخلي: الصرة للكلية الحالب (Ureter) شكل رقم (١٢-٧) وهو أنبوية عضلية بطول ٤٥ سم وتكمن في تجويف البطن والحوض و تتجه للأمام وتدخل المثانة من الخلف وسط العضلات والتي تعمل بمثابة صمام لايسمح برجع البول ثانية . وعند انقباض عضلات الحالب من أعلى لأسفل (ثلاث مرات لكل دقيقة) يندفع البول نقطة نقطة وبمعدل ١٠ مل / ثانية للمثانة وهي حويصلة عضلية مجوفة لاإرادية يفتح بها الحالبين من أعلى بينما تفتح من أسفل بفتحة مجرى البول الداخلية والتي تقود لقناة مجرى البول وهي قناة عضلية لينة مخاطية بطول ٢٠ سم تفتح في القضيب بالذكور بينما بالإناث يصل طولها ٤سم وتفتح بفتحة البول الداخلية أسفل البظر (Clitoris) . والكلية عضو معد تشريحيا ووظيفيا فهي تتركز الفضلات وتنظم أتران العناصر (Homeostatic) وتتحكم في الإليكتروليات و أتران الحمض - قاعدة (Acid - Base equilibrium) كما أنها أهم مناطق تكوين الهرمونات المؤثرة في الوظائف الأيضية الجهازية وكذلك المواد المخزنة .



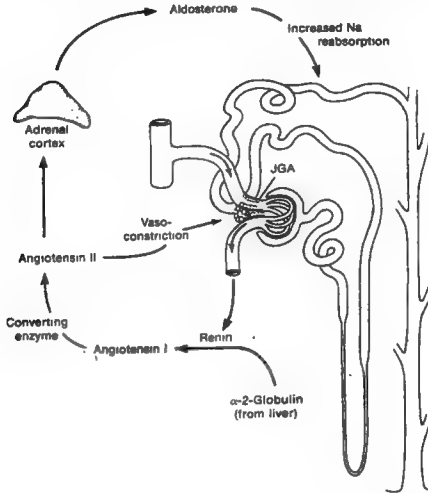
شكل رقم (١٢-١) : رسم تخطيطي يبين موقع الكلية والإمداد الدموي لها

وإذا فإصابة الكلى أو تسممها يؤثر على بعض أو كل العوامل السابقة بجانب النقص الذي تعكسه في قدرتها على التخلص من الفضلات خاصة النيتروجينية كزيادة النيتروجين بالدم (Blood Urea Nitrogen :BUN) أو زيادة الكرياتينين في بلازما الدم كمؤثر إكلينيكي لتسمم الكلى كذلك المحافظة على تركيب الدم ثابت باستخلاص المواد الإخراجية من الدم وطرحها بالبول كذلك تخليص الدم من الماء الزائد مما يعيد تثبيت الضغط الإسموزي . وإعادة إمتصاص (Reabsorption) بعض المكونات الرئيسية كخلايا الدم و البروتينات و الجلوكوز فيحافظ على مكونات الدم ثابتة.



شكل رقم (١٧-٢) : قطاع طولي في الكلى

□ وأكثر من ذلك، فالتأثير الهابط في الإتييب و إعادة الامتصاص و/أو إفراز الصوديوم و الكلوريد يأخذ مكانه .



شكل رقم (١٢-٣) : الرينين - الشد الوعائي التغذية الرجعية للعقد

(Renin-angiotensin feedback loops)

حيث يتكون جهاز (Juxtaglomerular apparatus) من الخلايا المفرزة للرينين المعصورة في الشريكات المعصرة (الموردة) بالخلايا الإنسولية الحساسة بالأنابيب البولية حيث يفرز الرينين بارتفاع الشريكات الموردة فراجع انخفاض الضغط في الأوعية و تركيز الملح المنخفض في الإتييب البعيد و الذي يفود إلى زيادة في الأنجيوتنسين ٢ والأندوسفيرون حيث يندبه الأخير انتقال الملح لخارج الأنابيب البولية

□ ويمجرد أن يمتد الإنبيب البعيد فإن إعادة الامتصاص لمجموعة مختلفة من المواد تأخذ مكانها مرة أخرى خاصة المواد ذات الذوبان في الليبيدات بدرجة معقولة .

□ وتبعاً لتركيز الهرمونات المضادة للتبول (Anti diuretic hormone) فإن إعادة امتصاص الماء خلال الخلايا البين نسيجية تأخذ مكانها بالأنيبيب المجمع .

والشكل التالي رقم (١٢-٤) يوضح كيف أن تتدفق السوائل يمكن أن يؤثر على تركيز الأيونات في الأنبيب وهنا تظهر سميتها ومنها يظهر أن الإفراز و إعادة الامتصاص للأنيولين لا تأخذ مكانها عقب الترشح الكببي حيث يرتفع تركيزها بالإنبيب بزيادة إعادة امتصاص الماء أكثر .

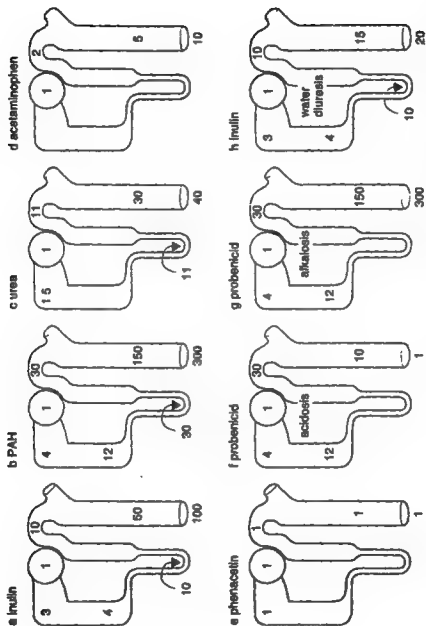
أما الشكل (ب) فيبين كيف أن تركيز حمض بارا-أمينو هيبوريك (فهي مادة تقاقل نظام النقل العضوي) يتغير وهو ما يعنى أن تأثير تركيز إعادة امتصاص الماء يدفع بتأثير الإفراز للنشط من الدم خلال البول - وكميات من اليوريا (ج) يعاد امتصاصها في الإنبيب الأقرب وتخرج مرة أخرى في عقدة هنلي وتعاد امتصاصها مرة أخرى من القناة المجمع ، أما الأمسيترامين (د) فيعاد امتصاصه بالإنتشار فالغشاء البيني ليس منفذ بقوة لها لذا يرتفع تركيزها بشدة بنهاية الإنبيب .

أما الفيناسيتين (هـ) فتنتشر بسهولة عبر الغشاء فلا تتركز . كما يظهر الشكل تأثير عامل أس تركيز أيون الهيدروجين لسمائل الإنبيب على مادة بروفيناسيد (وز) فلا تنتكز على الإطلاق عند انخفاضه فلا تتمكن من المرور خلال غشاء الإنبيب ، و بارتفاعه تظهر عليها شحنة فلا يمكنها عبور الغشاء . في حين الشكل الأخير يشير لما يحدث في غيب (ADH) حيث تتركز كمية كبيرة من الماء حتى أن تركيز الأنيولين في نهاية الإنبيب تكون قليلة .

ويشير الفحص المعني لمقطع سهومي بالكولة (Sagittal section) لوجود منطقتين بالكولة :

١- المنطقة الخارجية : منطقة اللحاء : القشرة (Cortex) :

ويحيطها من الخارج غشاء ليفي يسمى بالمحفظة وتشغل الجزء الأكبر من الكلية وتمتثل معظم الدم المحمل بالغذاء والملوثات المتداخلة معه.

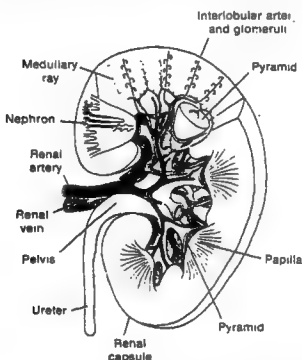


شكل رقم (٤-١٧) : رسم تخطيطي يوضح مقارنة لتركيزات عدد من المواد الغريبة في البول

وتحتوى القشرة على كريات مليجي (مليون ونصف كرة / كلية)
تجرى بها الأنبيبات الملتفة القريبة والبعيدة ، شكل رقم (١٢-٥) . ونظرا
لارتفاع معدل سريان الدم إليها فإن النسبة الأكبر من السموم والملوثات
ستصلها أكثر من المنطقة الداخلية (النخاع) .

٢- المنطقة الداخلية :منطقة النخاع (Medula) :

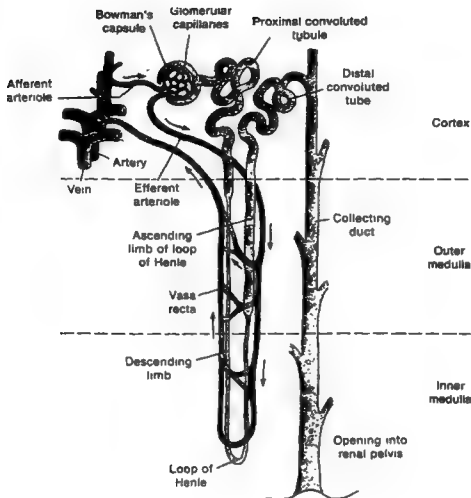
وتشغل جزء أقل من قشرة الكلية وتحتوى على الأنبيبات الجامعة و
التي تتجمع بشكل أهرامات (حلمات) تسمى بأهرامات مليجي حيث يوجد
أثنى عشرة هرم / كلية .



شكل رقم (١٢-٥):مقطع سيمي في الكلى

ونظرا لإخفاض معدل سريان الدم بها فإن نسبة ما يصلها من السموم
أقل بكثير من الأولى . وتجويف النخاع يسمى بالحوض والذي تصب فيه
الأنبيبات الجامعة للبول نقطة نقطه حيث يبدأ الحالب .

وتتركز وظيفة الكلى فسي وحتتها التشريحية الوظيفية : النفرون
(Nephron) شكل رقم (١٢-٦) حيث لكل عنصر مكون له وظائفه المختلفة
والمخصصة :



شكل رقم (١٢-٦): الوحدة الوظيفية للكلية : النفرون والإمداد الدموي له

١- العنصر الوعائي (Vascular element) :

ويشمل الشريان المورد والمصدر (Afferent & Efferent arterioles) ويخدمان في نقل الفضلات والمواد من خلال تفرعها لفروع دقيقة كوسادة تنتهي بالكبيبة (Glomerule) ثم يرجع مرة أخرى الدم إلى الشريان المصدر لإعادة الإمتصاص فيوصل الدم للنفرونات بالشريان المورد ، شكل رقم (١٢-٧) .
و بعض من الدم يرشح و يدخل في الإنسيب بينما ينساب الدم الباقي في الشريان المصدر وبعد عدد كبير من الدورات حول الإنسيبات و التي تسمح

بالتلامس المركز بين الدم و الخلايا الإنتيبية يتجمع فسي الوريد القصي
(Inter lobular arteriole) فالحجم الكلى للدم يدور خلال الكلية حوالي ٣٠٠
مرة / يوم .

٢-الكبيبة (Glomerule):

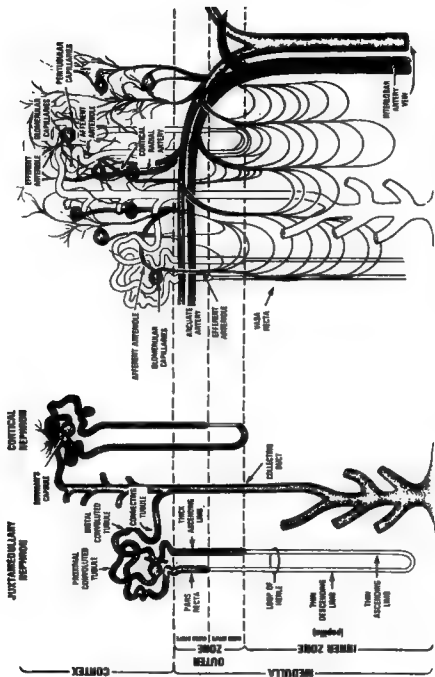
حيث يتفرع الشريان المورد لفروع أدق فأدق تنتهي بوسادة عنقودية (Tuft) تسمى بالكبيبة داخل النهاية المنتفخة من النفرون والمماسة بمحفظة بومان فهي وسادة من الشعيرات الدموية تقع بين الشرايين الوعائية النشطة ، أي أنها شعيرات دموية كثيفة عنقودية مغلقة بكبسولة بومان (Bowman's capsule) والخلايا الطلائية أو المماسة بخلايا بودوسيت (Podocyte) بكبسولة بومان و هذه الخلايا تكون نتوءات تكون في مجموعها شبكة دقيقة حيث الفتحات بين هذه الخلايا تسمح بحدوث عملية الترشيح.

وتتكون الخاصة الشعرية هنا من ثلاث طبقات و التي تؤكد عملية الترشيح الكبيبي حيث يتكون المرشح الأول من طبقة من الخلايا الطلائية الداخلية تتخللها فتحات (Fenestrated) صغيرة بدرجة تمنع خلايا الدم من المرور ومنها يمر الراشح إلى الغشاء القاعدي الذي يمسك بدوره كل الجزئيات الكبيرة خلفه .

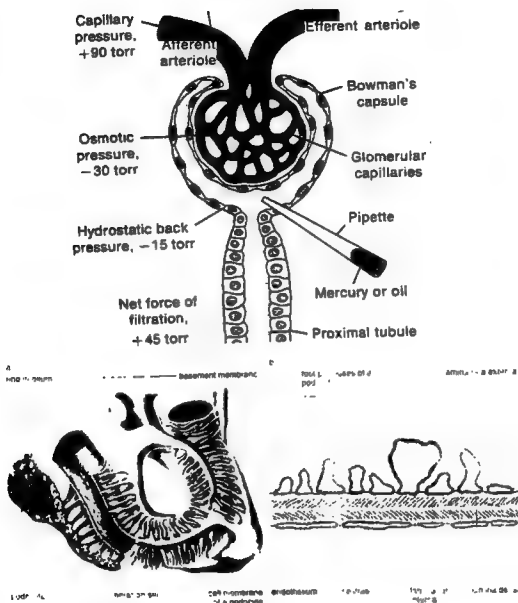
ثم الطبقة الأخرى من الخلايا الطلائية ودورها في عمليات الترشيح غير معلومة بالتفصيل لكن ، شكل رقم (١٢-٨) .

وينساب الراشح المتكون في الكبيبات بالتبعية خلال الأنبوب الملفف الأبعد وأخيرا الأقرب خلال عقدة هنلي (Henle's loop) إلى الأنبوب الملفف الأبعد وأخيرا يصل إلى القناة المجمعة (Collecting tube) والمؤدية إلى الحالب .

و يغطي غشاء خلايا الإنتيب القريب و المحد لمحفظة الأنبوب : غشاء المحفظة (Luminal membrane) بخملات دقيقة كحافة الفرشاة (Brush border)



شكل رقم (٧-٨): النفرونات الحثائية (Cortical nephrons) والمجاورة للنخاع
(Juxtamedullary nephrons)



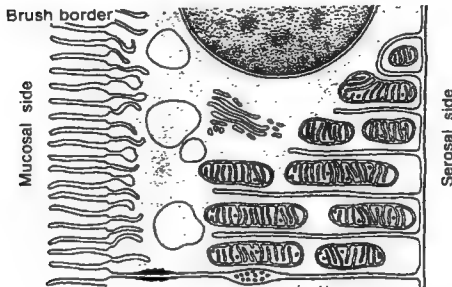
شكل رقم (١٢-٨): تخطيط يمثل الكبيبات الشعرية الدقيقة ومحفظة بومان

أ- شكل عام للشعيرات الكبيبية الدقيقة

ب- تلافق الدم خلال الشعيرات الكبيبية الدقيقة و مروره خلال جدرانها نتيجة ضغط الفراغ :

حيث تحتجز كرات الدم والخلف بواسطة الطبقة الطلائية بينما المكونات ذات الوزن الجزيئي العالي تحتجز بالخشاء القاعدي
ج- قطاع عرضي خلال الخشاء المرشح في الكبيبة موضعا عليه البيلاتات

بينما يظهر عدد كبير من الإنبعاثات والبروزات وهو ما يعطى مساحة سطحية كبيرة تسمح بالتبادل السهل مع الدم ، شكل رقم (٩-١٢) .

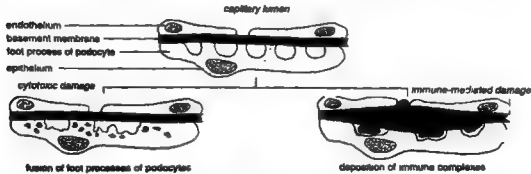


شكل رقم (٩-١٢): رسم تخطيطي لخلايا الإنبيب القريب
حيث سطح الغشاء المواجه لمخطة الأنبوب القريب للتغلب بهيئة
هياكل دقيقة لزيادة مساحة السطح كما تظهر الميتوكوندريا
مركزة بالقرب من السطح المصلي.

وكما سبق فمسامية الشعيرات الدموية الدقيقة حيث تتراوح الثقوب المنتشرة بها بين ٧٠-١٠٠ أنجستروم وتعمل كمرشح إختياري (Selective filtration) يتم فيها الترشيح الكببي (Glomerular filtration) للإخراج البولي الناتج من العديد من العمليات المعقدة التي تحدث في الكلية مرتكزة في ذلك على حجم وشحنة جزيئات المواد المارة من الثقوب وأحجام هذه الثقوب حيث يترشح خلالها البلازما بما فيها من ماء وفضلات و مواد عضوية وغير عضوية وجلوكونات بالترشيح السلبي (Passive filtration) كخطوة أولى في تكوين البول تحت الضغط الهيدروستاتيكي للدم (حيث أقطار الشريان المصدر أقل من المورد ولذلك يتولد ضغط داخل الكلية يصل إلى ٧٠ ملم ز بدلا من ٣٥ ملم ز كقوة دافعة محركة للمواد بالدم لتصل لتجويف محافظة

بومان) والمؤثر في معدل الترشيح الكبيبي فتتأثر به المواد الحيوية والسموم المخرجة للعنصر الأنبوبي (النفرون) . بينما لا تمر (لا ترشح) خلايا الدم وجزيئات البروتين الكبيرة (الألزيمات) التي تبقى وتتحرك مع الدورة الدموية في حين فائض الماء و الأملاح الغير عضوية وبعض المواد الأساسية للجسم كالفيتامينات و الجلوكوز الزائد عن حاجة الجسم تتجمع في صورة بول في النفرون ومنه للقناة المجمعة فالحالب ثم يخرج نقطة فنقطة للمثانة كما سبق .

ومتوسط الترشيح الإختياري للمواد المذابة بالبلازما يتراوح بين ١٢٠-١٣٠ ملل دم/دقيقة أي مايعادل ٨٠ لتر/يوم/إنسان يبلغ وزنه ٧٠ كيلو جرام . وينبع غشاء المحفظة عند قاعدة الخملات ليكون قنوات (Canaliculi) وعندها تتكون الموصلات الدقيقة (Small vesicles) تحتوى على كميات قليلة من الراشح وبعد تبرعها (boded off) تنتقل للخلايا المحتوية على ميتوكوندريا عديدة والموجودة بصفة أساسية عند جانبي الغشاء القاعدي الجانبي (Basolateral membrane) والذي يظهر فيه أيضا الليسوسومات وهو مل يشير لإمكانية إنهاء الجزيئات الحيوية بالخلايا . والتفاعل الإضطرابي للشحنة الكهربائية بمسطح خلايا البودوسيت بالكبيبات ربما يزيد كمية السيترولازم وتقلص العمليات الحيوية ويسمى بالدمج أو الصهر (Fusion) . ويعرف إنتشار الإضطراب في الكبيبات:مرض الكبيبات (Glomerulo pathy) بعدة أشكال تتميز أساسا بالفساد (Degeneration) ويسدون تغيرات إنتهاية ويطلق على بعض هذه التغيرات أسم (Glomerulo nephrosis) وتتميز بتفاعلات إنتهاية تسمى بالتهاب الكبيبات (Glomerulo nephritides) شكل رقم (١٠-١٢) .



شكل رقم (١٠-١٢) : مرض الكبيبات النفرونية المؤدية لتغير في النفاذية

والتغيرات الفسادية غالبا ما تتبع بالتهاب ، فكثر من أمراض الكلية ناتجة عن معقدات بين مولدات التضاد (Antigen) و الأجسام المضادة (Antibodies) حيث تنفذ من الكبيبات وتتراكم مسببة تغيرات مرضية ربما تصاحب بالتغيرات التالية :

١. يؤدي النشاط الاسموزي الغروي (colloid osmotic) للبروتينات إلى مرورها خلالها ربما لتثبيت إعادة الامتصاص للمواد الذائبة والماء من الإنبيب الملتف الأقرب وفي بعض الحالات يتمدد التجويف (Lumina) .
٢. احتواء الإنبيب الأقرب على قطرات شفافة هلامية (Hyaline droplets) وهي ليسومات متضخمة مملوءة بالبروتين .

٣. فساد هيدروبي ودهني بخلايا الإنبيب (Tubulonephrosis).
٤. إتهاب وتليف في الأنسجة البين نقرية (Interstitial nephritis) وربما تؤثر التغيرات الأنبوبية في الكبيبات : فإتسداد التجويف الأنبوبي والناتج عن الركود البولي في النفرون و إنتفاخ كيمولة بومان تؤدي لضمور الكبيبات وتصلبها (Sclerosis) .

٥. تغيرات أنبوبية لا يصاحبها تغير في الوظائف البولية كترام الصبغات والدهون و البروتينات و المعساء بالفساد النفرويدي أو الفساد الكبيبي (Nephrosis) و التي تقسم إلى :

٥-١- فساد الكبيبات (Glomerulo nephrosis) : وهي إضطراب نتيجة زيادة المادة الخلوية نتيجة ترسيب المعقدات المناعية أو

الجلوبيولينات المناعية (Anti-basement mem. Immunoglobulines) .

٥-٢- فساد الأنببيات (Tubulonephrosis) : في حالات تراكم

الجليكوبروتينات البولية (Renal amyloidosis : Amyloid nephrosis)

و الذي غالبا ما يتمركز في الكبيبات والأنسجة البينفرجية بين

الأنبوبات. وفي بعض الحالات يتمركز في النخاع البولي

(Medullar amyloidosis) .

والتحلل النشوي (Amyloidosis) ربما يحدث أساسا في الكبيبات أو قسي النخاع أو في كليهما . أما التحلل النشوي الكبيبي (Glomerulo amyloidosis) غالبا ما يصاحب بنشوه نفريدي (N. syndrome) . وترسب المعقدات المناعية في الكبيبات يكون مرئي بالميكروسكوب الفلوروسنتي حيث تكون المعقدات واضحة بالمادة الفلوروسنتية حيث تكون هذه المعقدات أجزاء مضيئة .

وبارتباط الجزيئات الصغيرة و المترشحة خلال الكبية بجزيئات كبيرة حاملة كجزيئات البروتينات فلا تمر خلال ثوب الكبية ولا تظهر بالرائح ويصبح الجزء الحر المتاح للإخراج ولكن عند إنفرادها منها يحدث لها إستعادة من خلال حدوث إرتباط عكسي ، فإن الجزيئات المتحررة والمفردة منها تظل حرة وفي حالة أتران مع الجزيئات التي ما زالت مرتبطة .

وتعد الكبية موقع أولى للتأثر بالعديد من السموم و الملوثات البيئية فهي المانع الأول الترشيحي (غشاء قاعة الكبيات) من حيث التفيرات في النفاذية حيث يطرأ تغير في الشحنات الكهربية على هذا الغشاء المتأثر بالسموم مما يغير بدوره قدرة الغشاء على طرد الجزيئات المشحونة .

فالسموم والملوثات البيئية القطبية الذاتية في البلازما لا تزال بالترشيح الكببي ثم تتركز في الأنبيب حيث يتم إخراجها بإعادة الامتصاص أنبوبيا بالبول وهو ما يعتمد لحد كبير على معدل الإذابة الكلوية ويعتمد بدوره على معدل إمداد الكلية بالدم وهنا تكون متاحة لعمليات الترشيح والمعتمدة على الجرعة ومعدل الامتصاص ودرجة القطبية والإرتباط بالجزيئات الكبيرة .

بينما تمر وتتوزع السموم والملوثات البيئية ذات الطبيعة المحبة للدهون : الليبوفيلية (Lipophilic nature) بعدد كبير من أئسجتها وبسرعة عن السموم والملوثات البيئية القطبية . و بعد مرورها و توزعها يتم تمثيلها لممثلات أكثر قطبية تعاد للدورة النموية بسرعة وتكون جاهزة للإقتران وبالتالي إخراجها فمعدل التمثيل للسموم الليبيدية له دور هام في معدل الإخراج .

أما جزيئات السموم المرتبطة ببروتين البلازما فلا تزال بالترشيح الكببي وربما تكون مادة للإفراز الأنبوبي لارتباطها العكسي فإذا أرتبط جزيء السم ببروتين البلازما إرتباطا عكسيا وكانت مادة السم مادة إفراز أنبوبية فأنها سوف تخرج بالكلية وأغلب المواد الغريبة سوف تتفكك من مواقع الارتباط لقيام الإتران المرتبط/الحر في البلازما فالجزء الحر سيصبح جاهز للإفراز الأنبوبي وهكذا حتى تزال جزيئاته من البلازما .

وفي الجانب الآخر فإن المركبات الغير قطبية بالبلازما وبتركيزات معنوية ربما لا تكون غير عكسية الإرتباط ولكن تمتص على بروتينات البلازما وتزال بدون إخراج وهذا النقص في الإخراج يعزى إلى أن هذه المركبات ذات طبيعة محبة للدهون : ليوبوفيلية ولهذا فإذا كانت هي مادة الرشح الكببي فأنها تكون جاهزة للامتصاص و العبور خلال أغشية الخلايا و

سكنون إعادة امتصاصها سلبية كنتيجة للتدرج في تركيزها المتولد بإعادة الامتصاص الأنبيبي للراشح الكبيبي.

وتعد عملية إزالة السموم خارج الجسم بمثابة عمليات ترشيح سلبي من الكبيبات (Passive glomerular filtration) وانتشار سلبي من الأنابيب (Passive tubular diffusion) ثم إفراز نشط من الأنابيب (Active tubular Secretion) ، فكما سبق فالكلية تستقبل ٢٥% مما يضخه القلب من دم و ٢٠% منه يتم ترشيحه عند الكبيبات حيث تقوب جدرانها ذات قطر يبلغ ٤٥ أنجستروم و تسمح بمرور جزيئات تتراوح وزنها الجزيئي في حدود ٦٠٠٠٠ دالتون وغالبا ما تكون معظم السموم ذات أحجام صغيرة تسمح تقوب الكبيبة بمرورها بالترشيح وتبقى بالتجاويف الأنبوبية حيث يتم إفرازها و يحدث لها إعادة امتصاص سلبي من الأنابيب المكونة للنفرون ثم تنتقل لتيار الدم. وعموما فمعظم الإفراز الكلوي سواء أكان بالترشيح أو بالإفراز الكلوي أو بإعادة الإمتصاص الكلوي أو توافق منهم تؤدي لإزالة جزء من جزيئات السم الواصل للكلية مع الدم :

١- فالأنولين و الكربوهيدرات العديدة (السكريات) لا ترتبط بـبروتين البلازما و لا تفرز بالأنابيب و لا يعاد امتصاصها ولكن تدخل للبول من خلال نظام الترشيح ويعود الماء للدورة بدون الأنولين أي أن الكلى تنظف حجم كبير من البلازما من الأنولين و السكريات بعمليات الترشيح ثم امتصاص الماء مرة أخرى (إعادة امتصاص) وهو ما يسمى بحجم التنظيف : حجم الترويق : (Clearance volume) وهو الحجم النظري للبلازما والمزال منه كل المواد / وحدة الزمن .

٢- عديد من المواد يتم إعادة امتصاصها مع سائل البلازما بعد الترويق ويكون الحجم المنظف من البلازما أكبر من الحجم المترشح في حين تكون النسبة للمواد المفروزة من الكلى إلى حجم البلازما المنظف أكبر من معدل الترشيح الكبيبي (GFR) فتنظف كل المواد التي تصل للكلية يمكن إزالتها مع الأخذ في الاعتبار أن معدل تنظف بلازما للكلية ٦٠٠ ملل / د ويمكن أن يكون معدل الترشيح الكبيبي ١٢٥ ملل / د .

٣- ويعد السم التنافسي (Competitive blocker) لنظام نقل نشط أو تغيير إيزان حمض - قاعدة هام في آلية الإخراج مع الأخذ في الاعتبار أن جزء

من السم الغير مرتبط ببيوتينات البلازما هو الذي يترشح بينما الصورة المرتبطة والحررة تكون معدة للإفراز .

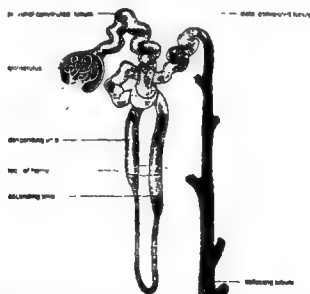
٤- لا تعطى عملية الترويق فكرة معلومة عن المعدل الذي ينخفض به تركيز جزيئات السموم بالبلازما بالإخراج الكلوي لذا يحتاج لمعرفة الحجم الظاهري للتوزيع والذي كلما زاد كان مستوى السم بالبلازما أبطأ فإذا كانت جزيئات السم تخرج بنظام الترشيح الكببي بمعدل ١٢٥ مل/د وفترة نصف عمر المركب ١٦ دقيقة لوزع في البلازما ٣ لتر ولكن سيحتاج إلى ٢١٠ دقيقة ليوزع على ماء الجسم كله (٨ لتر) .

٣-العنصر الأنبوبي (Tubular element) :

ويتألف العنصر الأنبوبي من :

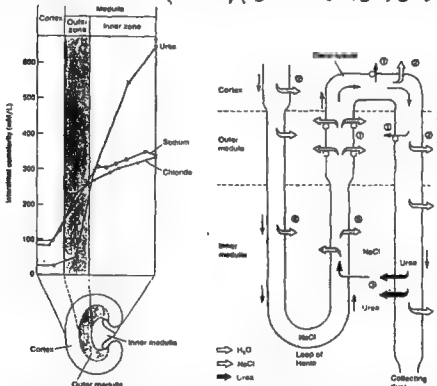
٣-١- الأنبوب الملفف الأقرب (Proximal Convolved Tubule : PCT) :

يتركز الأنبوب الملفف الأقرب بالحاء ويرسل الأنبوب المستقيم (Pars recta) والطرف الصاعد والهابط من عقدة هنلي (Ascending & Descending limb) لحوض الكلية (Pelvis) شكل رقم (١٢ - ١١) .



شكل رقم (١٢-١١):العنصر الأنبوبي للوحدة التشريحية الوظيفية للنفرون الأنبوب الملفف الأقرب و الأنبوب الطرف الصاعد والهابط لعقدة هنلي

ويقوم الأكلوب الملتف الأقرع بإعادة الامتصاص خاصة لأيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكلوريد وهي ثاني عملية هامة بعد الترشيح الكبيبي (لأن الحجم اليومي لمترشح الكبيبات يعادل أربعة أمثال حجم ماء الجسم الكلي و يحتوى على مواد مذابة (Solutes) مثل الجلوكوز والأحماض الأمينية والملح الضروري للعمليات الفسيولوجية العادية للكائن فإن معظم الراشح الكبيبي و مكوناته يمكن إسترجاعها ، شكل رقم (١٢-١٢) .



شكل رقم (١٢-١٢): تراكيزات المذاب: اليوريا وأيونات الصوديوم والكلوريد على طول المحور اللحائي النخاعي لكلي الثدييات :

حيث : أغلب الزيادة في تركيز اليوريا تحدث عبر النخاع الداخلي
أغلب الزيادة في تركيز كلوريد الصوديوم تحدث عبر النخاع الخارجي
مجموع التوزيع الإسموزي لأيونات الصوديوم و الكلوريد تساوي تركيز اليوريا في النخاع
تعتمد الحالة الناتجة للتركيز على تفاوتات التخلل و الإنتقال النشط بمناطق النفرون المختلفة
لما [نموذج التخلل المتخصص المتعدد (Renal counter-current multiplier model)] حيث
التركيز الإسموزي في النخاع يتضاعف بأخذ وضعه نتيجة لتراكم النشط لكلوريد الصوديوم
والمسائي لليوريا

وتنقسم خلايا الأنثيوب الملتف الأكبر إلى ثلاثة مناطق واضحة وهي :
 الجزء الأول من الأنثيوب الملتف الأكبر (PCT1) : وهي أيضا خلايا الجزء
 الجزء الأوسط من الأنثيوب الملتف الأكبر (PCT2)
 الجزء الأخير من الأنثيوب الملتف الأكبر وهي الممثلة للجزء المستقيم كما
 بالجدول التالي رقم (١٢-١) والذي يوضح وظائف هذه الخلايا المتخصصة:
 جدول رقم (١٢-١): تقسيم خلايا الأنثيوب تبعا لوظائفها المتخصصة :

اسم الخلايا	المواد المدع إمتصاصها بها	إلزامها	وظائف أخرى
خلايا الجزء الأول من الأنثيوب الملتف (PCT1) الأكبر	أيونات الصوديوم والكلوريد والكالمسيوم والفوسفات والبوتاسيوم و اليوريا وحمض اليوريك والأحماض الأمينية والجلوكوز و الغلطات	حمض اليوريك والأحماض الغواعيد العضوية	الإنتهام و الإلتقام و أخذ و هدم البروتين مكونة لموتها
خلايا المنطقة الوسطى و الأخيرة (PCT2)	كميات صغيرة من أيونات الصوديوم و البوتاسيوم و الكالمسيوم و الفوسفات و اليوريا و الأحماض الأمينية وحمض اليوريك و الجلوكوز و الغلطات		
الجزء المستقيم (Pars recta: PR)	البيريونات وكميات صغيرة جدا من أيونات الصوديوم و الكلوريد و البوتاسيوم والفوسفات و اليوريا و حمض اليوريك و الأحماض الأمينية و الجلوكوز و الغلطات	ربما اليوريا	هدم البروتين

وتتضمن عملية إعادة الامتصاص عدد من العمليات الغير مترابطة فكلًا
 من الآلية النشطة والسلبية و بدرجات مختلفة ومتفاوتة التخصص تتضمنها
 عملية الامتصاص :

١. تفرز الأحماض العضوية بطريقة أو آلية نشطة بعد ارتباطها بـحمض
 الجليكورونيك أو حمض الكبريتيك (فيزداد وزنة الجزيئي بعد الارتباط
 بمقدار ١٩٣ و ٩٨ على الترتيب في حين أن ارتباطها بالجلوسين أو
 التايرين أو الجلوتاثيون يزيد بمقدار ٧٤ و ١٢٤ و ٣٠٦ على الترتيب
 بعد الإرتباط) وهنا يكون إفراز هذه الأحماض السامة المقترنة بالبول
 أكثر من الصفراء فالإفراز الصفراوي للسموم المقترنة يكون مع الأوزان
 الجزيئية الأكبر من ٣٠٠ أي أن السموم والملوثات البيئية ذات الأوزان
 الجزيئية المنخفضة تكون بالبول بينما السموم والملوثات البيئية ذات

الأوزان الجزيئية الأعلى من ٣٠٠ تكون بالإفراز الصفراوي أما جزيئات السموم ذات الوزن الجزيئي العالي جدا يكون إفرازها خارج الجسم عن طريق البراز .

٢. تفرز الأحماض الضعيفة و التي في صورة ليبيدية أو محبة للدهون أكثر من صورتها بشكل متاين أي أكثر إستعدادا للانتشار السلبى وتوزعها على الأنسجة المختلفة خلال أغشية الجدر الخلوية الأنبوبية (ويجب الأخذ في الاعتبار أن درجة حموضة التجويف الأنبوبي تجعل هذه المواد متاينة بعض الشيء وبالتالي غير قادرة على الانتشار وهذا تنتشر بالآلية الانتشار الإصطياي (Trapping diffusion) إذا فالسموم وملوثات البيئة ذات معامل التوزيع العالي بين الدهن والماء يحدث لها إعادة امتصاص سلبى مرة أخرى ويكون إخراجها بصورة ضئيلة فسي البيئة المائية كالبول والصغراء وذلك قبل تمثيلها أولا تسهلا لنواتج أكثر قطبية يعاد امتصاصها في الأنابيب الكلوية أو الأمعاء .

٣. أما جزيئات السموم ذات الطبيعة الليبيدية كالهيدروكربونية الكلورونية والكرباماتية العضوية والنفالات والفيتوتوكسينات والميكوتوكسينات فيتم تمثيلها وهدهما قبل إخراجها لمركبات أصغر في وزنها الجزيئي أو أكثر قطبية بالكبد أو ترتبط بنواتج تمثيل حيوية قطبية قبل أن يتم إخراجها و لهذا فمعدلات الإخراج غالبا ما تعكس صورة معدلات التمثيل الحيوي .

٤. تنتشر جزيئات الملوثات البيئية والسموم الحامضية الضعيفة إنتشارا بسيطا خلال الأنابيب و بعد ترشحها بالكببة يحدث لها إعادة امتصاص بالإنتشار السلبى لإخراجها وهذا ما يستغرق وقت طويل ، حيث أنه بعد أن تترشح لا يحدث لها امتصاص سلبى ولحسن الحظ يحدث تمثيل للأحماض الضعيفة لأحماض أقوى فتزداد صورتها المتأينة فيمنع إعادة امتصاصها بالأنابيب و تخرج في البيئة المائية في البول .

٥. تفرز السموم والملوثات البيئية القاعدية القوية بالآلية نشطة بالإضافة لألية سلبية لإفراز السموم القاعدية الضعيفة حيث أن إخراج السموم القاعدية في البول يكون في مدى واسع : فإذا كان البول حامضى فسين ذلك يلعب دورا هاما في إخراج القواعد لتأينها بوسط البول الحامضى (بينما تخرج جزيئات السموم والملوثات البيئية الحامضية بصورة أكثر إيجابية عما إذا كان البول قاعدي) وتطبق هذه الظاهرة عند علاج

حالات التسمم بمركب الفينوباربيتال (سم حامض ضعيف: $pK = 7.4$) حيث تخرج صورته المتأينه بالبول و المتكثرة بأحداث تعديل في درجة الحموضة عن طريق العلاج بمواد قلوية مثل كربونات الصوديوم التي تجعل البول قلوي أيضاً عند التسمم بالمليسييلات (Salicylate) فإن التعجيل بالتخلص منها يكون بواسطة كربونات الصوديوم . أي أن السموم تخرج إلى البول بآلية إخراج نشط فهناك عمليتين أنبويتين للإخراج :

للكاتيونات العضوية كالأحماض

للكاتيونات العضوية كالقواعد

فمركب بارا- أمينو هيبورات (PAH: p-Amino Hippurate) يكون في الشكل البروتوني (prototype) لأي مادة تخرج بواسطة نظام النقل للأحماض العضوية . أما مادة ن-ميثيل - نيكوتين أميد (N-methyl nicotine amide: NMA) يكون في الصورة القاعدية .

وهذه الأنظمة تظهر أنها كافية في الأنبوب الأقرب (Proximal)

Convulated Tubule: PCT وعلى النقيض في المترشح فإن السموم المرتبطة بالبروتينات تكون متاحة جداً للانتقال النشط ، وهذه العمليات لها نفس صفات نظام الانتقال النشط لذا فمركبات مختلفة تتنافس مع مركبات أخرى للإخراج وهو ما حدث في الحرب العالمية الثانية مع مركب البنسيلين .

٦ . أما بالنسبة لجزيئات السموم البيئية المرتبطة بالبروتينات فتقل نشاطاً تنافسياً فأتساءل الحرب العالمية الثانية ومع كثرة طلب الجنود على مركب البنسيلين و الذي يفرز سريعاً من الكلية بآلية إخراج الأحماض العضوية وهو ما أدى بالأطباء إلى استخدام حمض بروبين (Proben) مع البنسيلين لإنقاذه على الإخراج فيمكن بذلك إبقاء البنسيلين فترة أطول .

٧ . وبالنسبة للسموم والملوثات البيئية التطبيقية يلاحظ أن المركبات قصيرة الامتصاص كمبيدات الحشرات الأيونية تزال بالإخراج سريعاً كالباراكوات (Parquat) والتيكوات (Diquat) ، لذا فجرعتها عن طريق الفم تزال بالبراز بينما نفس الجرعة ولكن بالحقن عن طريق الدم تزال سريعاً

أما جزيئات السموم التطبيقية سريعة الامتصاص بالجهاز المعد معوي تزال بالبول قبل أن تصل مثل مركب ٤-أو-٤-٤-٤-٤ (D-4, 2) ومركب

٢٤٥٥-٢ (2,4,5-T) والمركبات الفينولية المهلجنة . في حين نجد أن إضافات الغذاء (Food additives) وصبغات الطعام (Food dyes) وكذلك السكرين و السوكلاما فهي مركبات سريعة الامتصاص بالمعدة وتتواجد بعد خمس دقائق بالبول عقب تناولها بالقم .

٨ . ويقوم كذلك الإنبوب الملتهب الأقرب بإعادة امتصاص ٦٥-٩٠%

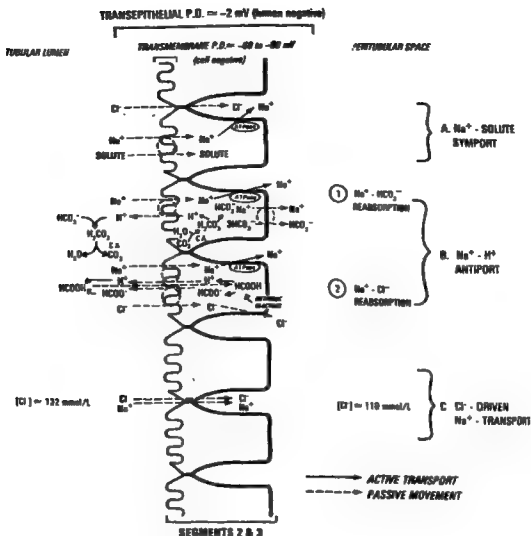
من باقي البلازما المترشحة بالكلية حيث يعاد امتصاص الجلوكوز وبعض الكاتيونات كالهيدروجين والبوتاسيوم والبروتينات صغيرة الوزن وعدد من الأحماض العضوية و الأحماض الأمينية و الأمونيا بآلية نشطة ٩ . تتم إعادة امتصاص الماء و أيونات الكلوريد بآلية سلبية بالضغط

الإسموزى و التدرج الكهروكيميائى المتولد بالانتقال النشط للصوديوم و البوتاسيوم (حيث تعد أنابيب هنلى المسؤولة عن ميكانيكية الضغط و التي بواسطتها تنظم أسموزية السائل في الأنابيب المجمعـة (فالماء المتبقى و إعادة امتصاص الأيون تحدث في الأنبيب الأبعد : Distal convoluted tubule (DCT والقنوات المجمعـة حيث محلل الامتصاص ينظم لتثبيت التركيز الأسموزى للدم) شكل رقم (١٢-١٣) .

١٠ . أما بالنسبة لجزيئات السموم فقيرة التمثيل (Poorly metabolism) فتعد عملية الهلجنة (Halogenation) طريقة فعالة في تثبيط عمليات التدهور الطبيعية و الكيميائية للمركبات الهيدروكربونية الحلقية و عديدة الحلقات في نفس الوقت تزيد من صفاتها المحبة للدهون ويزيد الوزن الجزيئى مما يقلل من تطايرها ، لذا توجد كميات لأبـاس بها مخزنة في الأنسجة الدهنية و أنسجة الكبد (دتت- ديلدرين-ميركس-كيبون-بيفينول-نفتا لينات- بنزين عديد الهالوجين) وذلك تبعاً لميلها للدهون .

فوجود ذرات الهالوجين تمنع أو تعيق تمثيلها فلا يمكن إخراجها ولهذا تخزن في الأنسجة الدهنية بالجسم . فالممثلة فقيرة القطيية تخزن ويتركز عالي في الكبد وبعض الأنسجة الحمراء (Lean tissues) ويتم إخراجها بالبراز ويرجع ذلك للارتان السلبى مع الصفراء ومحتويات الأمعاء الرفيعة وكميات ضئيلة منها تخرج في البول .

١١- تستهلك آلية عملية امتصاص أيونات الصوديوم و الكلور لإنشطة طاقة ويتم بامتداد النفرون (عدا عروة هنلى) حيث تنتشر أيونات الصوديوم خلال قنوات الصوديوم سلبيا بحافـة أهداب خلايا الأنبيب ثم تنتقل بالنقل



شكل رقم (١٢-١٣) : آليات إعادة الإمتصاص لأيونات الصوديوم :

النشط لخارج الخلية فتصل للقجوة بين الخلايا بواسطة مضخة الصوديوم - البوتاسيوم الواقعة على سطح خلايا الإنابيب المواجه للفرغ الواقع بين الخلايا . وتتبع أيونات الكلور أيونات الصوديوم سلانيا حسب التدرج الكهروكيميائي الحادث بفعل الصوديوم و نفس الشيء ينطبق على جزيئات الماء الذي يتبع كلوريد الصوديوم و يسترجع الماء في الإنبيبات بالاسموزية فيعبط تركيز الصوديوم في تجويف الإنبيبات ويستمر نقل الصوديوم وبشكل كلوريد الصوديوم المعدل امتصاصه ٢٥% من الكمية الكلية المترشحة .

وبالنسبة لعقده هنلى الصاعدة والهابطة تخضع لهرمون (Vasopressin) المضاد للبول (Anti-diuretic Hormone : ADH) حيث ينظم نفاذية الماء بهذه الأنسجة و عند إعدام الهرمون تغلق قنوات الماء بالإنتيب البعيد و القنوات المجمعة و يصبح الإدرار البولي مخفف جدا لاستمرار إعادة امتصاص الصوديوم وتفتح قنوات الماء في وجود الهرمون ويمر سليبا بعد امتصاص الصوديوم ويكون حجم الماء قليل والبول شديد التركيز حيث أقصى تركيز للبول بكلية الإنسان ١٤٠٠ ملليمول / لتر (فالفصلات اليومية كاليوريا والكبريتات والفوسفات المطروحة بالبول حوالي ٦٠٠ ملليمول) وعليه يكون أكل حجم للبول/يوم = ٦٠٠/١٤٠٠ = ٠,٤٤ لتر ويجلب هذا الفقد والبلغ ٠,٥ لتر يفقد الجسم بالجاء والرتين حوالي لتر ماء و بما أن الجسم ينتج ٣٥٠ ملل ايض فإن أكل كمية يحتاجها يوميا للمحافظة على اتزان الماء هي ١,٢ لتر.

١٢- أما إعدام هرمون الألدوستيرون الإستيرويدي (Steroid Aldosterone) و المسيطر على إفرازه من القشرة الكظرية نظام (Renin Angiotensin) يعاد امتصاص ٩٨% من أيونات الصوديوم المترشحة بالكليتين ويحدث تغير في سرعة الترشيح الكبيبي لتغير سرعة إعادة امتصاص الصوديوم وتعرف بالية التوازن الكبيبي الإنببي (Glomerulo tubular Balance) أما إعادة امتصاص ٢% المتبقية من أيونات الصوديوم (٣٣,٤ جم/يوم) تقع تحت سيطرة الألدوستيرون حيث بحث تخليق قنوات إضافية للصوديوم بالأغشية المبطنة للإنببات البعيدة و قنوات التجميع فتؤدي لسرعة إعادة الامتصاص لأيون الصوديوم .

١٣- أما الرينين (Renin) فهو بروتين سكري هاضم تنتجه خلايا غديه قسرب الكبية وتحول بروتين البلازما (Angiotensinogen) إلى (Angiotensin II) المحفز لقشرة الغدة الكظرية لإفراز الألدوستيرون و الذي يسيطر على إفرازه الرينين ويؤدي إلى:

١٣-١- انخفاض ضغط الشرايين الكلوية الموردة لقلعة حجم السائل الخارج

١٣-٢- قلعة تنفق أيون الصوديوم خلال الإنتيب البعيد (قرب الكلية)

١٣-٣- التحفيز السيمبثاوى للكلية ودوران مركب كاتيكول أمين

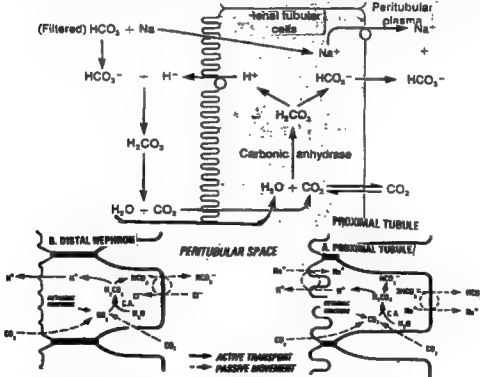
١٣-٤- البروستاجلاندينات (Prostaglandins)

١٤- وتنظم الكليتان توازن الحمض-قاعدة برفع أو خفض تركيز البيكربونات بالبلازما بالإضافة إلى ايض أيونات الهيدروجين والصوديوم والفوسفات والنشادر :

١٤-١- فالأشخاص النباتيون يطرحون بول قاعدي بسبب أملاح الأحماض خاصة لليوتاسيوم والفواكه الحمضية وعندما تمثل الأحماض تترك أيون البيكربونات .

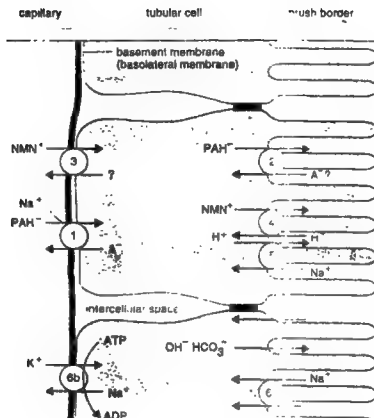
١٤-٢- أما الأشخاص آكلة اللحوم يطرحون بول حامضي لإنتاج جزيئات حمض الكيرتيك الناتج من تحطم حمضي السيستين والميثيونين .

١٥- يعاد امتصاص ٩٠% من البيكربونات المترشحة من الكبيبة بخلايا الإنابيب الأقرب بينما يعاد امتصاص ١٠% بعروة هنلي والإنابيب الأبعد لعدم نفاذية أغشية خلايا الإنابيب لها بعكس الكلور خلال إفراز أيونات الهيدروجين من قبل الإنابيب القريب. بينما في تجويف الإنابيب تتحد أيونات الهيدروجين بالبيكربونات المترشحة الناتجة من كسر الحمض بإتزيم كربونيك أنهيدريز بالإنابيب القريب إلى ثنائي أكسيد الكربون والماء ، شكل رقم (١٢-١٥) .



شكل رقم (١٢-١٥): آلية امتصاص وإعادة امتصاص الليكربونات بالإنابيب حيث ثنائي أكسيد الكربون الناتج من صلوات الإفراز يتفاعل مع الماء مكوناً حمض الكربونيك بملامسة إتزيم كربونيك أنهيدريز الذي يخلط بدوره بعد تكوينه في بيكربونات و هيدروجين يفرز عن طريق صلوات تكمّل الصوديوم-هيدروجين

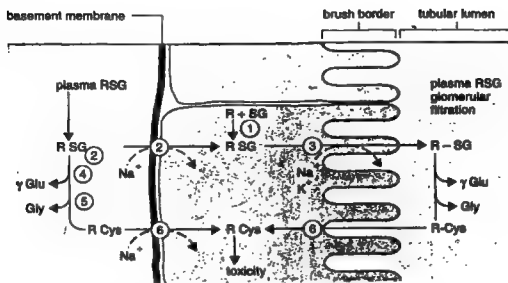
- ١٦- يعاد امتصاص الجزء المتبقي من الماء والأيونات بالإتييب المتلف البعيد والأنياب المصعنة ويكون معدل الامتصاص نظم لحفظ على التركيز
- ١٧- أما السموم والموانات البيئية. فيعاد امتصاصها بآلية سلبية تتحكم فيها نفس الأسس المتحكم في مرور الجزيئات عبر الأغشية فتمر السموم المحبة للدهون (الليوفيلية) أسرع من جدر الأغشية عن جزيئات السموم القطبية (الهيدروفيلية) لذا نجد أن الإخراج الكلوي للسموم الدهنية أقل .
- ١٨- مما سبق يتبين أنه بالنسبة لإعادة الامتصاص و الإفراز فنجذ أنه بعد دخول الراشح الإتييب تبدأ عملية إعادة الامتصاص لبعض المواد :
- ١٨-١- ففي الجزء القريب بالإتييب يعاد امتصاص الجلوكوز و ٨٥% من كلوريد الصوديوم والماء حيث يحدث امتصاصها بالنقل النشط والذي يحتاج إلى طاقة (ATP) بينما ينقل الماء سلبيا عقب التدرج الإسموزي وتكون سعة الامتصاص للجلوكوز محدودة فأى زيادة منه بالراشح الكبدي تسمح بإفرازة في البول ببول سكري (Diabetes mellitus) في نفس الوقت يعاد امتصاص مواد أخرى كالأحماض الأمينية و فيتامين (ج) .
- ١٨-٢- أما النقل بالإنقسام (Pinocytosis) فهي طريقة خاصة في الأخذ ، فالراشح الكلوي الموجود في القنوات يكون محبوس في الحويصلات المتبرعة وتنقل إلى الخلايا ويدخل الخلايا فإن الحويصلات تلتصم مع الليوسومات وتتهار المواد الموجودة في الراشح (بروتينات) .
- ١٨-٣- أما التحلل الخلوي الداخلي (Endocytosis) تتم بنفس الطريقة لكنها تتضمن مستقبلات ترتبط مع بعض مكونات الراشح بعد تكون الحويصلات الكيسية الداخلية (Endocytic vesicles) .
- ١٨-٤- أما النقل التجويف/خلايا (Transport Lumen / Tubule) فيتم بالنقل المباشر من خلايا الإتييب لمحفلة الإتييب ويتوسطه نظام نقل الأيونات و الكاتيونات العضوية وغير العضوية ، شكل رقم (١٢-١٦) والمجدولة بالجدول التالي رقم (١٢-٢)
- ١٨-٥- وتعد أنظمة النقل لأفترقات لجولناثيون و السيستئين هامة من الناحية التوكسيكولوجية البولية فبعض المواد ذات الجهد السالم تصل للكلية خلال هذا الطريق ، والشكل التالي رقم (١٢-١٧) يوضح التفاعلات المختلفة لهذا النوع من الانتقال .



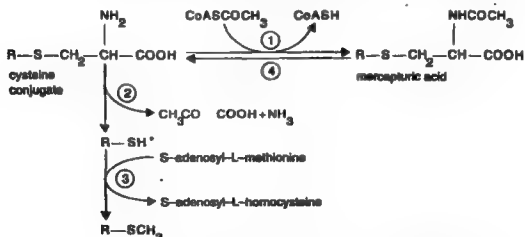
شكل رقم (١٢-١٦): رسم خطي يوضح خلايا الإتيبيب القريب مع عدد من أنظمة النقل التي تتم خلاله

جدول رقم (١٢-٢): بعض المواد داخلية المنشأ والغريبة وطرق نقلها:

مواد غريبة منقولة بألية النقل النشط	مواد داخلية المنشأ منقولة بأنظمة النقل المعنوية
مورفين - أتروبين - نوميستوجين - بروكلين - كوتين - تترافيسيل - أمونيوم - تولارولين - ديميرول - موكسيماتين - أيزو بروكريمبول	كولين - أسيتيل كولين - كريسثاتين - دوباين - إبيدافين - نور إبيدافين - جواتينين - ميثيل جواتينين - ثيامين - هيستامين - هيدروكسي تريبتامين - ميثيل تيوتامين أمود



شكل رقم (١٢-١٧) : تخطيط يوضح أخذ اقترانات الجلوتاثيون (RSG) و اقترانات السيستين (R-cys) بخلايا الكلى
 فاقترانات الجلوتاثيون تؤخذ بالخلايا مباشرة أو تنهار أولاً في الراشح لمقترنات السيستين ثم تؤخذ ففي الخلية تفاعل يتضمن أنزيم بيتا - ليباز (Lipase) ويتكون جزئياً مع مجموعة ثيول نشطة، شكل رقم (١٢-١٨) .



شكل رقم (١٥-١٧) : تمثيل السيستين المقترن

١٨-٦-الأخذ السلبي (Passive uptake): بجانب النقل النشط فإن هناك نقل آخر وهو الأخذ السلبي من الإنبيب فالمواد المفروزة عند بداية الإنبيب تنتشر في الخلايا بأسفل الإنبيب (Lower down) لأن أس تركيز أيون الهيدروجين مختلف . وتمنع إعادة الامتصاص للمواد في الكلية فقد في الجزيئات ذات الوزن الجزيئي المنخفض لمكونات الدم . وإفراز للمواد الذائبة في الماء والممتصة بسهولة و التي تتضمن نواتج الفضلات داخلية المنشأ كاليوريا والمواد الغريبة خاصة السموم والمحتمل أنها قد قتلت أو أضررت كالعقاقير ، وأكثر من ذلك فالكلية تتضمن في تخليق البروستاجلاندينات (و التي تميل للعمل موضعيا) والهرمونات كالرينين (Renin) .

الباب الثالث عشر

إستجابة الكلى

للسموم والملوثات البيئية

تتراوح إستجابة الكلى للمسموم و للملوثات البيئية (Environmental pollutants) بين زيغ كيميائي حيوي غير مدرك بصورة تغير طفيف بمقدرة النقل كظهور مؤقت للجلكوز والأحماض الأمينية بالبول أو غزارة البول (Ploy urea) أو نقص سعة التركيز (Concentration capacity) أو فشل كلوي (Frank renal failure) أو احتباس البول (Anuria) أو ارتفاع النيتروجين بالدم (Blood Nitrogen Urea : BNU) أو موت موضعي : تنكز (Necrosis) لخلايا الكلية أو تخريب أو موت مساحي تنكزي (Massive necrosis) . وهذه التغيرات قد تكون عكسية (Reversible changes) أو تغيرات دائمة (Permanent changes) أو تغيرات مميتة (Lethal changes) وتحدث بإحدى الطرق الآتية :

□ انقباض الأوعية الدموية (Vaso constriction) :

حيث يؤدي انقباض الأوعية الدموية لنقص سريان الدم بالكلية و بالتالي نقص معدل الترشيح بالكبيبات فيقل بدوره معدل سريان البول فيؤدي لزيادة النيتروجين بالدم و بالنهاية تؤدي لقفر دم موضعي (Tissue Ischemia) وهو بدوره ما يؤدي لفقدان الوظيفة و تدمير الأنسجة .

□ تغير في نفاذية الكبيبة و ذلك لتأثر الكلى بالمسموم النفرويدية

□ حدوث تباذل أو إتحاد لهذه الاحتمالات و هنا يؤثر السم على آلية

النفاذية أو على إعادة الامتصاص أو الإفراز إلى حد أن المقدرة

العادية للإتبيب و التي تعمل كحاجز للإنتشار تتغير .

وترجع حساسية الكلية العالية للمسموم إلى كونها عضو ديناميكي لسريان الدم العالي بها والذي يبلغ ١٢٥-١٣٠ مل / د (أي بمعدل ١٨٠ لتر دم/يوم) وحوالي ثلث ماء البلازما الذي يصل للكلية يرشح من الأملاح للمحافظة على وظيفتها الطبيعية تحتاج لسحب كميات كبيرة من مواد الإيض و الأكسجين . و كنتيجة لزيادة معدل سريان الدم خلالها فإن تواجد أي مركب غريب أو سام بالدورة الدموية سوف يمر خلالها و يتركز بالإتبيبات بتركيز أعلى مما كان موجود بالدم و عليه فأي تركيز لمادة غير سام بالكلية يصبح تركيزها سام بعد إعادة إمتصاصها بالكلية .

ويتم تركيز أي مادة سامة بالكلية بإحدى الطرق التالية :

١- إفراز السمود بطريقة فعالة خلال الأنابيب فتتجمع خلالها الإتبيب الأتروب و يتركز أعلى من البلازما مما يعرض الخلايا لتركيز عالي قد

- يكون سام وبالمثل فهي مركب سوف يعاد امتصاصه ولو بطريقة سلبية من البول للدم سوف يمر بخلايا النفرون بتركيز عالي فيقسم الخلايا.
٢. تمر أي مواد موجودة بالأنابيب البول خلال عقدة هنلي والقنوات المجمع باللتخاع كذلك ميكانيكية التيار العكسي بالتخاع يحجز ويتصيد بعض الجزيئات كالسموم مما يؤدي بدورة لتركيز عالي بتجفيف النفرون
٣. تؤثر التغيرات بالجهاز العصبي السيمبثاوي بدرجة ملحوظة على وظائف الكلى كمقاومة الأوعية الكلوية الدموية و إفراز الرينين مما يؤكد أن نشاط العصب الكلوي يؤثر مباشرة في وظائف الإنبيب الأكبر .
٤. يؤثر ارتفاع درجة الحرارة على كمية البلازما (الجفاف) فيقل الترشيح الكبيبي ويقل الهرمون المضاد لإدرار البول (Antidiuretic hormone) فيتركز البول لدرجة قصوى و معه أي مادة سامة كذلك .
٥. حساسية الكلى للعوامل الخارجية و المؤدية لنقص الدم و ضغطه : صدمة (Shock) أو النزيف فيكون إسكيميا و بالتالي عجز كلى وظيفي .
٦. يتأثر الأنبوب الملفت الأكبر كثيرا بتدفق معظم الدم بالكلى له كذلك وظيفة الإفرازية النشطة وكبر مساحة تجويفه يجعل السطح المعرض منه للسم كبير علاوة على حساسيتها الذاتية لبعض العناصر الثقيلة كالكلوروم .
٧. يرجع تلف الأنبوب المستقيم خاصة لعنصر الزئبق والسفالوردين أما عقدتي هنلي فهي مكان تلف السموم ذات التأثير المسكن مثل فيثاستين و الأسبرين كذلك المواد المؤثرة أيضا في نخاع الكلى كالفلوريد .
٨. تعد القناة المجمع للبول حساسة لمعظم السموم خاصة المضادات الحيوية كالتيتراميسين .
٩. أما سمية النفرونات خاصة في حالة المواليد الحديثة (New born nephrons) حيث أدى تعاطي كميات كبيرة من العقاقير (كالسليسلات) و مركب تتراكلور داي بنزو توكسين (TCDD) و الإقراط في تعاطي فيتامين (أ) وبعض الأدوية خاصة أثناء فترة الحمل وما قبل الولادة لتغيرات عميقة بالكلى (تشوه - استسقاء) فقد تغذية الفئران الحوامل على مركب داي فينيل أمين أو بأخذ جرعات كبيرة من الهرمونات الاستيرويدية أدى لظهور حويصلات عديدة (Polycystes) بكل المواليد . و يؤدي مركب دينوسيب (Dinoseb) و الباراكوات (Paraquat) و مركب تتراكلور داي بنزو توكسين (TCDD) لحدوث تغيرات في نقل (PDH)

يكفي المواليد الحديثة الغير مكتملة ، فإذا حدث استبعاد لبعض الكيماويات ببطيء فتكون أكثر سمية لهم في حين أن مركب سيفالوردين (Cephaloridine) سام بالكلى بالبالغين وغير سام لحديثي الولادة حيث لا تستطيع كليتهم تركيزه لعدم اكتمال تطور و نمو الانتقال النشط و لكن عند إعطائهم مواد منبهة والمطورة لآلية الانتقال النشط تبدأ ظهور أعراض التسمم الكلوي سريعا (Nephrotoxicity) بالمسيفالوردين إلا أنه يمكن منع حدوث التسمم الكلوي بحمض (Proben) والمتنافسة على تثبيط امتصاصها خلال الكلى .

تعويض الضرر الكلوي (Renal damage compensation) :

للکلى قدرة فائقة على تعويض النقص بالكتلة البولية (Renal mass) ففي وقت قصير عقب إزالة إحدى الكليتين فإن الأخرى تقوم بالوظيفة كاملة دون أن تعاني أي نقص وهذه المقدرة الفائقة تظهر كمشكلة عند محاولة تقويم أثر السموم النفرويدية عليها فجرعة واحدة من سم حاد مهين نفرويدي (لكنها غير مميتة) تؤدي لتغير حاد بالوظيفة الفسيولوجية للکلى وذلك لحدوث تغيرات تركيبية ولكن سرعان ما تعوض الكلية نفسها في فترة قصيرة فلا تظهر أعراض واضحة يمكن إظهارها بإختبارات الكلى .

وعليه فتقيم الكلى بالاختبار الكلاسيكي عقب المعاملة بجرعة واحدة حادة بفترة طويلة ربما لا يظهر أي تغير بينما هناك تخريب قوى بأنسجتها كذلك فربما عقب التعاطي المزمّن لا تظهر تغيرات وظيفية بمقدرة الكلى التعويضية .

وفيما يلي أمثلة للسموم النفرويدية المتخصصة (Specific nephrotoxic

poisons) وكيفية تخلص (Elimination) الجسم منها :

١. المعادن الثقيلة (Heavy metals) :

تعد أغلب العناصر المعدنية سموم قوية للنفرونات فجرعتها المنخفضة تسبب ظهور الجلوكوز (Glucose urea) والأحماض الأمينية بالبول (Amino acid urea) وغزارة البول (Poly urea) . أما زيادة جرعاتها فتؤدي لموت موضعي : تتركز كلوى (Renal necrosis) مع إحتباس البول (Anuria) وزيادة النيتروجين بالبول (Blood Nitrogen Urea : BNU) ثم الموت .

وتتسبب ميكانيكية عملها على تسمم النفرون لتأثيرها على تخريب خلايا
تسيج الأنبوب الملتف الأقرب وإمتلاء تجويف خلاياه بمواد بروتينية مؤدية
لإسدادة تدريجيا فيزيد الضغط داخل التجويف فينخفض معدل ترشيح الكبيبات
وربما يمكن توضيح إنخفاض معدل الترشيح الكبيبي عن طريق النفاذية
المتزايدة للإنيبيب تجاه الكبيب مثل الأنيولين فالترشيح يمكن أن يحدث بينما
الأنيبب لم يعد حاجز فعال لإعادة الامتصاص للأنيولين مؤديا لنقص معدل
الترشيح الكبيبي فيحدث له تسرب قليل ولكن بتناقص إعادة الامتصاص
فهبوط معدل الترشيح الكبيبي والراجع لنقص النفاذية الكبيبية ونقص تتدفق الدم
وللتغلب على تسمم النفرويد يتم أخذ غذاء عالي الملوحة فيؤدي إلى نقص
إنفراد الرينين (فيزيكياكية تضاد الرينين: Renin angiotensin فرضت لشرح
ميكانيكية انقباض الأوعية ولم يقل هذا التفسير فكتير من البحوث افترضوا
تدخل البروستاجلاندين الكلوي في الانقباض الوعائي فغالبه يؤدي لتغيرات
في الوظيفة الكلوية خاصة بالأنبوب الأقرب عند تعرضه للعناصر الثقيلة) .
وربما ترجع سميتها للنفرون كاستجابة إلى اتحاد الإسكيميا الثانوية مع
الانقباض الوعائي والسمية المباشرة للخلاية نفسها .

وتقوم الكلى بعدة ميكانيكات لحماية نفسها من العناصر الثقيلة فتعرضها
لجراحة منخفضة يؤدي لتراكم توكيزات معوية بالأمسجة الكلوية قبل ظهور
الأعراض الفسيولوجية السليمة فتقبة الليوسومات (Lysosomes) بمستويات
منخفضة من الجرات المزمدة ونتيجة ذلك تتراكم مستويات من العناصر بها
وربما يرجع ذلك لواحد من الميكانيكات التي تشمل الخلايا الداخلية الليوسومية
(Lysosomal Endocytosis) نتيجة تكوين معد البروتين المعدني للمضيات
المسممة كالميتوكوندريا أو ارتباط الليوبروتين الحامضي مع معدن العنصر
خلال الليوسوم بالإضافة للإندوبلازم الشبكي الناعم المتولد (Proliferate) في
خلايا الأنبوب المستقيم الأكبر عقب التعرض للزئبق مثلا [أما الطرف أقصى
(Apical extension) وكثلة الإندوبلازم الشبكي ربما تنزل للزئبق من الكلى] .
أما عند التعرض للتركيزات العالية ربما تنفس هذه الميكانيكات و
الناجمة بوضوح من استجابة الخلايا للإصابة .

والعنيد من السموم المعدنية (العنصرية) يتوسط آلية فعلها السام لإحلالها
محل عنصر آخر من نفس السلسلة الكيميائية فتبعده عن الدور الطبيعي
الفسيولوجي مما يؤدي لإضطراب وظيفي فسيولوجي (كالفلورين و الزرنيخ

و (الاسترونيم) فإلحلل أي منهم محل الزئبق أو الحديد في عدد من البروتينات المعدنية .

وأنقذ العنصر الثقيلة مسمية تكون مادة للتخزين أو الإخراج أو اليات البقاء كعناصر والتي تحل محلها فالجزء الأكبر من جرعة الفلورين أو الزرنيخ أو الإسترونيم تخرج بسرعة بالإفراز البولي ولكن جزء من الفلورين والإسترونيم تبقى بالأنسجة الصلبة كالعظام والأسنان (فمن الواضح الآن أن الجرعات المنخفضة من الفلورين غير العضوي لها أهميتها في حماية الأسنان من التسوس وأن المستويات المنخفضة من الإسترونيم في الغذاء تحث النمو (خنازير غنيا) في حين تكون التأثيرات أقل بأنواع أخرى .

١-١- عنصر الكروم (Chromium) :

يحدث تلوث الهواء الجوي بأبخرة وغبار الكروم (Air fumes & dusts pollutants) خاصة بالمناطق المحيطة بمدخن مصانع الحديد والصلب (حيث يضاف بفرض إعطاء الصلابة العالية والمقاومة للصدأ) ومصانع أسلاك ومفاتيح الكهرباء وأدوات الجراحة ومدخن مصانع الطلاء بالكروم وأحبار الطباعة (كرومات الرصاص) .

وبدخول الهواء الملوث إلى الجسم تبدأ أعراض التسمم في صورة التهاب بجلد اليدين والوجه والصدر وزيادة التركيز الواصل يحتقن ويتورم الوجه مع ألم واكلان وهرش وتقرح تقبي مع خدوش عند منابت الأظافر والزرسخ وظهور للقدم (تقوب الكروم) كما تسبب أبخرة حمض الكروميك تقرحات بالجلفون وحافة الأنف والغشاء المخاطي ثم يتعب الحالجز الأنفي .

وبعد امتصاص الكروم بالأمعاء (١-٢٥%) منها (يطرح الزائد منها في البول و أثناء خروجه يؤدي لتلف الكلى والكبد و بطئي النمو .

كما يدخل الكروم في تمثيل الكربوهيدرات حيث يحافظ على نسبة الجلوكوز لكونه عامل تحمل جلوكوزي (Glucose tolerance factor) والمساعد على ربط الأسبولين بالخلية . كما أن له علاقة بتنظيم الكوليسترول بالدم ، ولهذا يستفيد مرضى السكر من إضافة لماء الشرب حيث نقصه يؤدي لعدم احتمال الجلوكوز وتخلل في النمو ونقص بالجليكوجين واضطراب في تمثيل الأحماض الأمينية مع تغيرات بالأورطي فيرتفع الكوليسترول .

وقد يعطى الكروم عادة كنواء ثنائي البوتاسيوم فالجرعات تحت المميتة (Sub-lethal dose) تؤدي لموت موضعي (تتركز) بالأنيوب الأكبر (كالزئبق) مع ظهور الجلوكوز في البول (Glucose urea) وأعراض فقر دم موضعي بسطح الكلية وهو ما يؤدي في النهاية إلى قتل سمجي . وكلما زادت الجرعة تظهر السمية خلال الأنيوب الأكبر (كالزئبق) وتظهر السمية المباشرة على خلايا الأنيوب القريب في صورة تغير في المواد العضوية وهذا ما يحدث بإضافة لتحيزات الشرائح خارج الجسم . كذلك يؤدي وجوده لتراكم حمض بارا-أمينو هيبوريك (P-amino hipuric acid : PHAA) و ن-ميثيل نيكوتيناميد (N-methyl nicotinamide : NMN) بشرائح القشرة الكلوية ، وكلما زادت الجرعة انخفضت قدرة النقل وربما يرجع ذلك التغير في مقدرة النفاذية للغشاء أو التغير في الارتباط السيروتيني بداخل الخلايا وانخفاض مقدرة (PHAA) و (NMN) في الحركة بالشرائح .

٢-١- الزئبق (Mercury) :

يتم تلوث الهواء الجوي بعنصر الزئبق في المناطق الصناعية (كمصانع الأجهزة العلمية والمعملية ومصانع مفتاح الكهرباء والمصابيح والمسابك والمبيدات والمفرقات والعقاقير ومواد التنظيف والتعقيم ومواد الطلاء وملاغم إذابة الفلزات كالذهب والفضة والصوديوم ومعامل حشو الأسنان) كما يوجد طبيعياً في حمم البراكين والمياه الحارة ومياه البحار . وعند بلوغ مستواه في المياه إلى ١٠ ميكروجرام / لتر (١ جزء في المليون) تصبح المياه سامة فاقصى تركيز مسموح به في الماء (Maximum Allowable Concentration : MAC) هو ٠,٥ جزء في المليون . ويتحول الزئبق في البيئة من أشكاله المعدنية لمشتقات الميثيل والداي ميثيل (الأكثر سمية) خاصة بالكائنات الدقيقة اللاهوائية بالبيئات المائية كالأسماك الميتة والبكتيريا (*Clostridium sp*) والبيئات الهوائية بواسطة بكتيريا (*Pseudomonas*) وكذلك الفطريات (*Neurospora*) . كما يتحول فينيل أو ميثيل أو إيثيل الزئبق إلى فينول وميثيل أو إيثيل بجانب الزئبق العنصري بواسطة البكتيريا . وتحت الظروف القلوية ينفرد ميثيل الزئبق إلى داي ميثيل الزئبق المتطاير .

أما تحت ظروف الأكسدة بالأشعة فوق بنفسجية (Ultra Violet Light : UVL) : فيتكسر فينيل الزئبق و ألكوكسي و ألكيل الزئبق إلى زئبق غير عضوي وتحت الظروف اللاهوائية يتحد الزئبق مع كبريتيد الهيدروجين لتكوين كبريتيد الزئبق شحيح الذوبان و يتعرض للهواء يتحول إلى كبريتات ذائبة تمثل حيويا من خلال عملية الميثلة (Methylation) .

ويتميز التسمم المزمن نتيجة استنشاق الهواء الملوث أو عند أخذه بالقم برعشة وتشنج عصبي مع زيادة إفراز اللعاب و ألم وتورم في الفم واللثة مع نزيف وتآكل اللسان وصمم وضعف البصر والتهاب الجلد وقد يؤثر على التوصيل العصبي ببطء الاستجابة وعدم وضوح اللهجة مع ضيق وكدر واكتئاب وخوف وخجل .

ومركبات الزئبق غير جاهزة للامتصاص بالقاتلة المعد معوية ولكن عند امتصاصها تتراكم بالكلى والكبد حيث تفرز مع البول .

وتعد مركبات الزئبق العضوية (داي ميثيل الزئبق وميثيل الزئبق و خلات الزئبق) كذلك أبخرة الزئبق أكثر خطورة وسمية عن الأشكال الغير عضوية (والتي يمكن للجسم التخلص منها بإفرازها في البول وبسرعة) وذلك لأنها تنتشر بسرعة (لكونها محبة للدهون) خلال الرئتين ومنها للدم والمخ وهنا تحدث أقصى خطورة . في حين أن أربلات الزئبق أقل سمية من الأشكال الغير عضوية حيث تنهار إلى مشتقات غير عضوية ، أما ألكيلات الزئبق فهي أكثر سمية وثابتة ويقاء في الأنسجة و بتركيزات عالية في نفس الوقت فذوبانها في الدهون يعطيها مولى للأنسجة العصبية أكثر ويؤدي لظهور تشوهات خلال إنقسام الخلية كمادة مثبوة (Teratogenic) وزيادة تكرار كسوف الكروموسوم لإتحاده مع مجموعات الثيول (SH-) بالإنزيمات فتتبط صلاوة لكونها مواد مطفرة (Mutagenic) .

ويعد امتصاص جزيئات الزئبق عن طريق المجارى التنفسية أخطر عما لو أمتص عن طريق الجهاز الهضمي ويكون امتصاص المواد اللاعضوية أكثر من المواد العضوية فعند وصولها للشعيرات الدموية المنتشرة على الحويصلات الهوائية تتأكسد لأملاح زئبق قليلة الإتحال في الدم والبالزما والأنسجة (ومن الصعوبة تحول مركبات الزئبق العضوية إلى مركبات زئبق غير عضوية بالدم والكلى لذا تبقى السموم الغير عضوية في الدم كميات كبيرة وتتراكم بالكلى والكبد والمخ والطحال والجهاز

التنفسي حيث تتراكم المواد العضوية في المخ والكبد بدرجة أكبر من المواد اللاعضوية ويطرح الزئبق ومركباته في البول والبراز والعرق واللعاب .
ويؤدي استنشاق هواء ملوث بالزئبق وبتراكيز يتراوح بين ١٢٠٠-٨٥٠٠ ميكروجرام/متر^٣ لتسبب حاد على الجهاز الهضمي والكلى مع صعوبة بالتنفس وإحلال الدم وتشنج بالوجه وإرتجاف الأصابع والعين ثم الموت . أما دخوله عن طريق الفم فيؤدي لآلام معوية مع قيء وإسهال وصداخ وظهور بول زلالي (Albuminurea) وتورد الغدد وإلتهاب أغشية الفم والمعدة وتتكون بالثمة خطوط سوداء وتتساقط الأسنان مع تقرحات بالشفاه .
ويتركز الزئبق بالكلى لدرجة أن ٨٥-٩٠ ٪ من الجرعة تتراكم بالأنابيب المتجمعة والأنبوب الملفف الأقرب والمستقيم والجزء المتسع من عقدة هنلى ولكن لا يخزن بالكلى .

ويتم التخلص من ثلثي الكمية المخزنة بالكامل في البول ويعتمد ذلك لحد كبير على طريقة التعرض كما سبق .

وبدخول الزئبق الجسم سواء بصورة عنصرية غير عضوية كالأنوية المدرة للبول فتؤدي لتلف كلوي للفرون : مرض الكبيبات النفرويدية (Glomerulo nephropathies) وظهور البروتين في البول (Proteinurea) خاصة بعد الاستخدام الطويل مع نقص الأجسام المضادة ضد مكونات الغشاء القاعدي ثم ترمب المعقدات المناعية ولهذا يستخدم كموديل نموذجي بشكل واسع لإحداث الفشل الكلوي الحاد لإتقباض الأوعية والتأثيرات الخلوية المباشرة والأعراض الهستولوجية والهستوباثولوجية والتغير الوظيفي الواضح بالأنبوب المستقيم الأكبر ويكون التأثير أكثر نموذجية على إفراز الجلوكوز الذي يعاد امتصاص معظمه بالجزء الملفف الأقرب للفرون كذلك كثرة إفراز حمض بارا-أمينو هيبوريك بالأنبوب المستقيم الأكبر .

أما كونه مولد مضاد (Antigen) فغير معروف آلية بالضبط ومحتمل أيضا أنه يخفض الجزيئات الداخلية المنشأ بطريقة غير مباشرة حتى تتطور أمراض المناعة التلقائية (Auto immune) .

وكما زادت جرعة الزئبق تظهر الأعراض خلال الفرون الأبعد والميكانيكية البيوكيميائية للتخريب الخلوي غير واضحة ولكن معروف بأنه سم بروتوبلازمي (Protoplasmic poison) نتيجة المواتمة بينة وبين مجاميع الثيول حيث يرتبط بمجاميع السلفهيدريل (SH-) في المكونات البروتينية وهو

بدورة ما يبطئ عدد كبير من الإنزيمات خاصة الإنزيمات بالميتوكوندريا [كالإنزيمات المرتبطة بالغشاء (ATP-ase)] .

فإعطاء جرعة منخفضة (١ ملج/كج) أدت لموت إختياري عقب أربعة وعشرون ساعة في خلايا الأنبوب بالقشرة الداخلية مع تأثيرات في الأنبوب المستقيم كتغيرات مورفولوجية كخسارة الأهداب وتشتت الريبوسومات وتكثف الأغشية الملصاء بميتوبلازم خلية الأنبوب الأقرب يعقبها ظهور حويصلات وتثقف أو تمزق غشاء البلازما وموت موضعي بالميتوكوندريا ويصاحب ذلك تغير بحركة الماء والأيونات بالنسبة للقشرة ولم تتخلص مقدرة الأنسجة على تراكم حمض لابر-أمينو هيبوريك حتى ١٦ ساعة من المعاملة .
وينخفض استهلاك الأكسجين بشرائح الأنسجة حتى موت الخلايا موضعيا وهو ما يؤكد أن أصابة الميتوكوندريا تحدث فقط في نفس الوقت الذي يحدث فيه اضطراب عام وتمزق الغشاء .

ويتم العلاج باستهلاك كمية من اللين أو بياض البيض للتقيىء كثيرا (٢٠ مرة) أما بعد امتصاصه فيكون العلاج بالحقن الوريدي بمركب صوديوم ثيوثينيت ٥-٢ جم ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) أو ثيوكيريتات الصوديوم ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) لتحويله إلى كيريتيد زئبق لا يتحلل .

١-٣- السيلينيوم (Selenium) والبريليم (Beryllium) :

كلا العنصرين سامين ولكن الحقن الوريدي للبريليم يؤدي إلى موت موضعي في الخلايا الطلالية للأنايب اليولية خاصة في الثلث الأبعد للأنبوب الملتف وكلاهما يتم إفرازه بالبول إلا أن السيلينيوم أكثر وأسرع إفرازا بالبول عن البريليم والذي قد تطول مدة بقاءه لموائمة (Affinity) للرئة والعظم فحوالي ٣٠% من جرعة السيلينيوم المتطابرة يتم لفظها بالزفير من الرئتين وجزء من الجرعة يتم إخراجها بالبراز .

ويدخل السيلينيوم في تركيب إنزيم جلوتاثيون بيروكسيداز ($\text{Glutathion Peroxidase}$) والذي يعمل على إزالة فوق أكسيد الهيدروجين ويمنع تأكسد وترنخ الدهون . ويوجد أقصى تركيز له في الكبد (١٥ ملج) بينما تحتوي البلازما على ١٥٠ ميكروجرام / لتر ووجوده بالإسفلز يقيه مرض كيشان (Keshan) الهادم والمركز لتسيج الكبد وتظهر أعراضه كبلادة وتصلب المفاصل وتقلان الشعر بمؤخرة الرأس و الحلق .

٤-١- الفلورين والسترونเทียม (Fluorine & Strontium) :

يتم التخلص من معظم جرعة الفلورين والسترونเทียม بسهولة من الكلى ويبقى جزء منهما في الأنسجة الصلبة كالعظام والأسنان إلا أن الجرعات المنخفضة لها تأثيرها في منع تموس الأسنان كما أن الجرعات المنخفضة من السترونเทียม بالفوران تؤدي لزيادة النمو فيها كذلك الحال مع خنازير غنيا .

٥-١- الرصاص (Lead) :

يؤدي الرصاص لسمية وتخریب خلايا النفرويد مع انخفاض في قدرة نقل حمض بارا-أمينوهيبوريك (PAHA) و ن-ميثيل نيكوتيناميد (NMA) . ويخزن الرصاص في الكبد والعظام حيث يتراكم بها لفترات تصل لسنوات وطريقة إخراجها من الكلى تعتبر من الطرق النادرة للإخراج .

٦-١- اليورانيوم (Uranium) :

اليورانيوم معدن سام للكلى و يشابه الزئبق والكروم ولكنه أيضا يحدث موت مساحي (massive necrosis) بالأنيوب الأقرب وقد يسبب إحتباس في البول (Anurea) مع زيادة النيتروجين بالبول (BNU) ثم الموت (كما بالكروم في تركيزاته المنخفضة) يشجع نقل الأيونات العضوية خاصة القاعدية .

٧-١- الكاديوم (Cadmium) :

يحدث تلوث الهواء الجوي بأبخرة الكاديوم الناتجة عن أكسدة بالهواء الجوي أو عند تفاعله البطيء مع بخار الماء خاصة بالجو المحيط بمداخل مصانع السبائك والبطاريات والطلاء كمائع للصدأ ومصانع شبة الموصلات وقضبان التحكم في المفاعلات الذرية ومصانع أنابيب البلاستيك (PVC) . كما يتم تلوث المياه به نتيجة إلقاء مخلفات مصانع في المسطحات المائية خاصة مخلفات مصانع الطلاء ومواسير البلاستيك ، في نفس الوقت فالكاديوم ملوث خطر لتراكمه بأجسام الكائنات النباتية أو الحيوانية كالأسمك والقشريات ومنها يصل أخيرا للإنسان أثناء التغذية عن طريق السلاسل الغذائية (Food chains) .

ويجب ألا يزيد مستوى تركيزه بالمياه عن ١٢٠ ميكروجرام/لتر (٠,١٢ جزء في المليون) فزيادته تجعل الماء غير صالح للاستخدام الآدمي وعند

وصوله لتتركز ٢٠٠ ميكروجرام / لتر (٠.٢ جزء في المليون) تصبح الميله مميتة حيث تؤدي لاضطراب في النمو العام مع تغير في تركيب الدم .
ويؤدي استنشاق الهواء الملوث به لإثارة الأغشية المخاطية المبطنة للقناة التنفسية والحلق فينتج سعال متكرر مع تهيج لأنسجة العين أما زيادة تركيزه عن الحد المسموح به (MAC : Maximum Allowable Concentration) يؤدي لجفاف الحلق مع صداع وغثيان ودوار وقئ وإسهال وهبوط بالقلب مع ارتفاع درجة حرارة الجسم مصحوبة برعشة وتورم الرئتين فاختناق يؤدي للموت في حين التعرض المتكرر له يؤدي لسرطان الرئة وينتهي بموت مبكر . أما التسمم المزمن فيكون بصورة انتفاخ بالرئة وتهيج بالأنف والحلق وقد حاسة الشم وتلف العظام (Eti Eti) .

يؤدي الكاديوم لتلف أولى للإنسيبات حيث ينه الكبد عملية إنفراد الكاديوم من مركباته وتخليق الميتالوثيونين (Metallothionein) من خلال ربط الكاديوم مع بروتين ذو وزن جزيئي منخفض وهو ما يزيد تأثيره السام للخصية ، في نفس الوقت توجد دلائل على أنه يعطي تأثير وقائي للكلية من خلال تفاعلها مع الكاديوم وتكوين الميتالوثيونين والذي ينهار بالتبعية فينفود منه معدن الكاديوم الذي يرتبط مرة أخرى فلا يظهر تأثيره السام فله تأثير مركب (paradoxical) كطريقة لحماية عضيات الكلية . ويقلل الكاديوم من مقدرة الكلى على استخلاص حمض بارا-أمينو هيبوريك و ن-ميثيل نيكوتيناميد .

ويلاحظ أن ميكانيكية إخراج الفلورين والاسبرونيم تؤدي لتكوين ميكانيكية تتطور لتحتفظ على الكاديوم و الزنك بأنسجة الكلى فيتراكم بها فالتركيزات العالية من الكاديوم تتركز في الكلية أولاً ثم بالكبد ولكن الحيوانات المتعرضة له بصورة مزمنة يتم إخراجها بصورة ضئيلة جداً بالبول ولمدة تتراوح بين ٦-٧ أسبوع وإذا كان التعرض مستمر فإن إخراجها بالبول يمكن أن يحدث له زيادة حادة مفاجئة في الإخراج تصل إلى مائة ضعف المستويات السابقة وغالباً ما يصاحبها ضرر بالكلية خاصة بالأنابيب.

وتعد الطريقة الأولى لإزالة الكاديوم بالقناة المعد معوية حيث يعزل بواسطة الطبقة المخاطية المعدية والمعوية والإفراز في الصفراء حيث تزداد نسبة الكاديوم المخترجة بالمرارة بزيادة الجرعة ودرجة الحرارة ويكون أكثر مع الفئران عن الأرانب والكلاب .

١-٨-البلاتينيوم (Platinum) :

والمثال الواضح لذلك هو مركب سيس بلاتين والمحتوى على أيون بلاتين ثنائي مركزي في سطح مربع ذو ذرتين كلور في الوضع سيس ومجموعة أمينو) والمستخدم كمادة مضادة للنشء الورمي (Anti- neoplastic) لمعالجة سرطان الخصية والمبيضين والرأس والرقبة وذلك لإرتباطه أو ممثلاته تساهميا مع حمض الديزوكسي نيوكليك فيثبط نمو الأنسجة المنقسمة سريعا . ويسبب المركب أو ممثلاته تلف في خلايا الأنبوب الملطف القريب والبعيد بمنطقتي القشرة (Cortex) والنخاع (Medulla) حيث تركيزه العالي بهما . وتتوقف سميته لخلايا الإنتيب على الجرعة فالحقن المتكرر أسبوعيا للفئران يسبب ضمور في التفرونات بالقشرة وإنبساط في حويصلة (Cystic) القشرة الداخلية وأنابيب النخاع. كما يؤدي لزيادة إخراج البروتينات في البول مع انخفاض في إنتقال الأيون العضوى بالإضافة إلى فرط التبول (Polyuria) وزيادة إخراج الماغنسيوم .

ويسبب إرتباط البلاتين بصورته الحرة التغير عضوية مع مكونات الدم كذلك فقلية دخوله الخلية غير معروفة والمعلومات المتاحة عن الآلية التي يظهر بها تأثيره السام قليلة إلا أن الدلائل تشير بأن ممثلاته هي التي تلعب دورها في السمية لمواثمتها العالية تجاه مجاميع الثيول .

٢-الهيدروكربونات العضوية الهالوجينية (Chlorinated hydrocarbons) :

هناك كم هائل من المعلومات على هذه المواد من جانب سميتها الكبدية والنفروينية سواء أكانت هالو الكانات (Halo alkanes) أو هالو ألكينات (Halo alkenes) ، وقد تحتاج بعض هذه المواد إلى نظام يقوم بتنشيطها وتكوين نواتج وسطية لها تقوم بالسمية ومن أمثلة هذه المواد ما يلي :

١-٦-رابع كلوريد الكربون و الكلوروفورم :

وكلاهما سام للكلى والكبد وسميتهما تتوقف تبعا للنوع والفصيلة والجنس. ويؤدي لتخريب في صورة موت موضعي كبدي فالموت قبل ملاحظة إعتلال الكلية خاصة في الذكور عن الإناث لشدة حساسيتها حيث يكون التأثير هنا على تلف الأنبوب الأقرب ويصاحب ذلك فرط تبول (Polyurea) وظهور كلا من الجلوكوز والبروتين في البول (Proteinurea) (Glucoseurea) مما يؤدي لإحتباس البول (Anurea) .

على التركيز وربما يرجع ذلك لإحدى نواتج تسثيلها (metabolites) مثل :

- ن- أسيتيل بارا- أمينو فينول
- أسيتامينوفين
- بارا- سيتيمول

والجراجات الحادثة منها تؤدي إلى موت موضعي نخاعي وتلف بالأغبيوب الأقراب أما الجراجات المعتلة ولفترة طويلة تؤدي لتسمم أكبر من الفيتاسين .

أما في حالة الأسبرين وبعض المسكنات الأخرى فتؤدي لموت موضعي في الخلايا النخاعية الخلالية مع تثبيط تخليق البروستاجلاندين نتيجة تقلص الأوعية الدموية بالوعاء المستقيم حيث يحدث نقص في المتكون داخلي المنشأ منها (Endogenous) في الكلية و التي تلعب دورها كموسعات للأوعية ونسي النهائية تقود إلى أسكيميا في النخاع و تنتهي بموت موضعي .

وهناك احتمال آخر بأن الأسيتامينوفين ينشط في الكلية ويكون وسيط قادر على تكوين روابط تساهمية مع الجزيئات الكبيرة بالكلية وهذه الروابط تأخذ مكانها من حيث التأثير على تخليق البروستاجلاندين حيث يكون تأثيرها السام النفرويدي واضح على المرضى الذين يعانون من نقص كفاءة الكبد فالظروف للعلاية يكون الأسيتامينوفين ورم حميد بالكبد (Imocuous) .
وعليه فالكلية عادة ما تتعرض لتركيزات منخفضة منه وطالما أن الفعل الوافي للكبد في بعض الحالات يكون غير موجود فإن الكلية تتعرض لتركيزات عالية منه باستمرار .

أما السيميدين (Cimetidine) والذي يعمل كمضاد لمستقبل الهيستامين H2 فيثبط إفراز المواد المضادة للروماتيزم (Anti arhythmic) مثل مركب البروكايناميد (Procainamide) المؤثر على تركيز البلازما كما أنه يثبط انتقال الكاتيونات العضوية في البول .

وترجع آلية المركبات المسكنة لإعاقة المركبات البادئة بالنخاع صن طريق ميكانيكية عمل البناء المضاد .

والتلف الكلوي الناتج عن تعاطيها بجراجات كبيرة ولفترات طويلة يكون ممثل في فقد الحماض اليوبال (Papillary necrosis) مع التهاب نسي التسمج الينفرجي مصحوب بتليف و قد شكل النفرون كلية .

٢-٣- المخدرات (Anesthetics) :

ومن أمثلتها مركب ميثوكسي فلوران (Methoxy flurane) والذي يؤدي إلى قتل كلوي وتوازن سلبني للسائل مع زيادة الصوديوم وزيادة معدل الضغط الإسموزي ونيثروجين الدم وعجز المقطرة على تركيز البول وهو ما يشير إلى عيب في آلية التركيز الكلوي ويبدو أن الفلوريد يتحول إلى فلوريد غير عضوي وهنا يكون العلاج بواسطة الفينوبارييتال حيث التنشيط الإنزيمي والذي يقلل من الإيض بخفض التسمم الكلوي .

٢-٤- المضادات الحيوية (Antibiotics) :

تختلف إستجابة الكلى للمضادات الحيوية تبعاً لنوع المجموعة التابعة لها:

- فتؤدي جرعات المضادات الحيوية والتي تتبع مجموعة الجليكوزيدات الأيونية مثل الإستربتومايسين والكافاميسين والجنتاميسين والنيومايسين على المدى الطويل إلى تلف كلوي حاد مطابق للتغيرات التي تحدث في وظيفة الإنبيب الأقرب لتأثيرها السام والمباشر على الكبيبات .
- فالجنتاميسين (Gentamicin) له سمية نفرونية كتأثير سام جانبي بالإضافة لتأثيره على الطلائية الداخلية للكبيبات (الإندوسليالم الكبيبي) فيعادل الشحنات السالبة الموجودة كما يسبب تغيرات في خلايا الإنبيب القريب ويرتبط بالفوسفوليبيدات سالبة الشحنة في فرشاة الغشاء ويؤخذ المعقد الناتج بخلايا (Endocytosis) ويخزن في الليسوسوم فتحدث عدة تغيرات بيوكيميائية في إحدى جانبي تركيبة الفوسفوليبيد .
- بينما تؤدي المضادات الحيوية من المجموعة سيفالوسبورين (Cephalosporin) كمركب سيفالوردين (Cephalexidine) فله دورة قصيرة بالبلازما ثم يتركز بالإنبيب الأقرب والذي ربما ينقل للخلية بنظام النقل الأيوني العضوي فأخذها بشرائح الكلية تنشط بحمض باري-أمينوهيوريك وعندما ينه نشاط السيتروكروم ب-٤٥٠ بمعاملة مسبقاً بالفينوبارييتال فإن سمية مركب سيفالوردين تزداد بالأرتب ولا تزداد بالقران حيث تلعب صايتي تكوين الشقوق والضغط التأكسدي دورهما في السمية .
- ويحتمل للجوتاتيون المختزل الخلية من التأثيرات السامة للمركب كذلك فالحيوانات التي أخذت غذاء منخفض من حيث محتوى السيلينيوم أو فيتامين ه تكون أكثر جسامية ، فنقص السيلينيوم يسوق وظلوة إنزيم

الجلوتاثيون بيرو أكسيديز بينما فيتامين • يكون قادر على تكوين شقوق حميدة .

• أما مركب بروبن سيد (Probencid) فيوقف نقل الأيون العضوي النشط خاصة بحديثي الولادة فيكون التسمم الكلوي بها ضعيف وأي عملية تعزز من النقل تزيد من مستوى التسمم وعلية فللمركب ليس سلم للفئران الصغيرة السن والتي بها جهاز نقل أيوني عضوي غير متطور تماما ويعد ممثل المركب (Metabolite) هو المركب الحقيقي السالم.

- أما مجموعة النترأ سيكلونلات فتسبب تسمم نخاعي وتلف في الإتييبب الأقرب وفوط التبول مع ظهور الجلوكوز والأحماض الأمينية في البول.
- في حين تسبب مجموعة مركبات البنسيلين والسلفوناميد لإلتهاب كلوي حاد كمركب أمفو تريسين (Amphotericin) يسبب تغيرات نسيجية بالإتييبب الأقرب والأبعد فإصابة الإتييبب الأبعد نكّال من حموضة الدم وتقص بنقل حمض بارا-أمينوهيبوريك ذو العلاقة المبكوة بتليف الإتييبب الأقرب .
- أما مركب سيكلوسبورين أ (Cyclosporin A) وهو المضاد للخامد لفل نظام المناعة ويّتيح القدرة على تنفيذ زرع الأعضاء (Transplants) مع فرصة كبيرة للتجاح فتكثيره الجائني سام على النفرونات عن طريق خفض الإمداد الدموي للكلى وتغيرات في الطلائية الداخلية والآلية التي يظهر بها تأثيراته غير مفهومة حيث تحتاج لجرعات زائدة لإظهارها .

٢-٥- الملوثات البيئية (Environmental pollutants) والكيمويات الزراعية

(Agric. Chemicals) :

تتعدد الملوثات البيئية خلاف العناصر الثقيلة من حيث تنوعها ودرجة سميتها وخطورتها كالكيمويات الزراعية مثل الأسمدة الكيماوية ومبيدات الآفات (Pesticides) خاصة مبيدات الحشائش (Herbicides) حيث تحوى ٣٠ % من مبيدات الحشائش المنتجة في العالم على حمض ٢-٤ و ٥-٢-اى كلورو فيلوكسى أسيتك : ٢-٤ و ٣- (2,4-D) وحمض ٢-٥ و ٣-اى كلورو فيلوكسى أسيتك : ٢-٤ و ٣- (2,4,5-T) و الذي يكون في صورة أيونيه عند أس تركيز أيون الهيدروجين الفسيولوجى وهذا هو إحدى الأسباب في كون إستخدامه يكون آمن بدرجة معقولة وهذا يعنى أنها مادة تفاعل أساسية جيدة لتنظيم نقل الأيونات العضوية ولهذا تتفرد بسرعة وبدون تراكم فى دهن

الجسم مثل المبيدات الليبوفيلية ، إلا أن نتائج تصنيعها غالبا ما يحتوي على ٠,٠٥ % من مركب الديوكسين و الذي ترجع خطورته في إحداث التشوهات و التي ظهر أثرها واضحا بعد إستخدام كميات هائلة من المبيد المحتوي عليها كنتاج ثانوي (الديوكسين) من قبل الأمريكان لإبادة القناعات في فيتنام للتمكن من رؤية تحركات الفيتناميين .

ففي التجارب المستخدمة على شرائح الكلى وجد أن الحمض يثبط أخذ حمض بارا-أمينو هيبوريك ولهذا ينقل بنفس نظام نقل الأتيون العضوي حيث يرتبط بقوة بالبروتينات بينما التراكيزات العالية منه تثبط آلية نقل الكاتيون كما أن كمية لا بأس منه تكون متاحة للانتقال في الدم بأنظمة النقل الأيونية العضوية وهو ما يشرح لماذا ليست موائمة المواد الحاملة هي العامل الوحيد الذي يحدد الإفراز في الإتيوب وهذا النوع من الانتقال في الدم ربما يلعب دوره .

أما مركب الباراكوات (Paraquat) وهو مبيد حشائش شائع و إنتشر نطاق إستخدامه فترة طويلة فيسبب تلف خلوي مباشر خاصة مع الجرعات الحادة ويتم إفرازه بنظام نقل الكاتيون بالكلية .

ومجموعة البيفينولات عديدة الكلور (Polychlorinated Biphenols : PCBs) والمستخدم كمبيدات أو في صناعة البلاستيك والموازل فلها تأثير سام على الكلية وتثبط إنزيمات الإيض بالكلية والكبد ، كذلك الحال مع مركب داي بنزون ديوكسين رباعي الكلور (Tetra chloro di benzone dioxine) .

وتصل بعض جزيئات المركبات إلى الأنابيب و بتركيزات عالية تفوق درجة قابليتها للذوبان فترسب كبلورات في أنابيب التجميع مكونة للوراث أو حصوات (Stones) تعوق آلية الأنابيب مؤدية لتسدد إنوبي مع تراجع للسوائل مما يؤدي بدوره لزيادة الضغط بالقيات فيقل معدل الترشيح الكبيبي مع نقص معدل تنفق الدم فيتلف نسيج الكلية .

و تتأثر عملية إخراج مثل هذه السموم و مبيقاتها بقيمة الوزن الجزيئي لجزيئ المركب و درجة قطبية المركب فأيما تتحدد درجة قطبية السموم العضوية غير المتطايرة فأنها تحديد لأي المركبات التي سوف تفرز ، وعلية فإن الوزن الجزيئي لجزيئ السم الغير متطاير يحدد الطرق الأساسية و التي من خلالها سوف تخرج هذه السموم من الجسم ، جدول رقم (١٣-١) .

فإذا كان جزيئ السم ذو وزن جزيئى عالى عند الإفرانز (وغالبا ما يكون ذلك بعد عملية الإقتران (Conjugation) و هي إحدى مسارات تخلص الجسم من السموم) كلما كان مسار إخراجها هو البراز (الكبد) وتقل نسبته في البول (الكلية) والعكس صحيح .

جدول رقم (٣-١) :الوزن الجزيئى لبعض السموم والمواد الغريبة المخرجة

ومسار إخراجها

السم	الوزن	%فى البراز	% فى البول
بيوفينيل	١٥٤	٢٠	٨٠
٤ -مونو كلورو بيوفينيل	١٨٨	٥٠	٥٠
٤,٤-داى كلورو بيوفينيل	٢٢٣	٦٦	٣٤
٢,٤,٥,٥'-سيتا كلورو بيوفينيل	٣٢٦	٨٩	١١
٢,٣,٦,٦'-مكسا كلورو بيوفينيل	٣٦١	٩٩	١

الباب الرابع عشر

طرق تخلص أخرى

من السموم و الملوثات البيئية

غير طريق الكلية

توجد طرق أو مسارات أخرى للتخلص من السموم و طرحها خارج الجسم وتسمى بالطرق الصغيرة (Minor routes) والتي غالبا ما تكون نتيجة للانتشار السليبي للجزيئات عبر جدر الخلايا وإتزانها مع المواد التي سيتم إخراجها تباعا . وتكون في أغلب الحالات إزالة السموم بهذه المسارات قليلة الأهمية وتكون في نفس الوقت بالمصادفة لوظائف عظمى للمضو أو النسيج ولهذا فأي إفراز أو إخراج أو إزالة من الجسم ربما تخدم عادة كطريق لإزالة السموم .

ويعتمد معدل الإزالة بهذه المسارات على تركيز السم بالدم وكذلك مقدرة جزيئات السم على عبور جدر الأغشية الخلوية وأيضا على موائمة التركيبية (Affinity) التي سيخرج بها ومعها ويمرافقتها وعلى الحجم المزال . وفي أغلب الحالات لا تتضمن عمليات انتقال نشطة ولكن التدرج المرغوب للانتقال السليبي للسموم في مقابل هذه الطرق تدعم بالآليات الإفرارز الخلوي (Cellular secretion) بواسطة نمو الخلايا وانقسامها أو في بعض الحالات بالانتشار السليبي للسموم من الأنسجة للوسط المحيط بها كالهواء بالرتتين أو مكونات الأمعاء وتجدها .

ومدى المركبات المخرجة بهذه الطرق هي عكس المعدل بالأوساط الفسيولوجية المزالة ، فأي سم محلول أو صورة مرتبطة لأي مادة يتم إخراجها من الجسم مع هذه المادة . ومن أمثلة هذه الطرق ما يلي :

١- طرق إخراج مرتبطة بالجنس (Sex linked routes of elimination) :

وغالبية هذه الطرق تختص بالإثاث مثل اللبن و الأجنة والبيض و.. وهي مسارات خاصة تقوم بفائدة قليلة للدم ولكن تؤثر على صحة أو بقاء المولود (Off spring) :

١-١- اللبن (Milk) :

لكون اللبن مستحلب دهني في محلول مائي يروتيني فإنه يحتوى بالفعل على أي مركب يحتويه محلول ماء جسم الأم والممتص في وعلى الدم و البروتينات والدهون الموجودة به . وهذه السموم يكتسبها عبور ثدي الأم (Mammary mother) ولهذا قد يحتوى اللبن على مدى واسع من السموم و التي بلغت أربعون مركب بلين الأم البشرية وتتراوح من حيث درجة قطبيتها من مركبات قطبية كالكحولات و الكافيين إلى مركبات أقل قطبية كالعقاقير

الطبية والفيتامينات و الهرمونات ، مركبات غير قطبية (لييوفيلية) كالسموم الهالوجينية و الكيماويات الصناعية .

ويعتمد معدل إخراجها على فترة نصف الحياة للسم (Half life : $t_{0.5}$) فترة نصف الحياة للمواد الأكثر قطبية و التي تكون في نفس الوقت أكثر تمثيلاً ويسرعة إلى مواد محبة للدهون (لييوفيلية) في اللبن تكون في الغالب قصيرة لأنها تخرج بسرعة من خلال المسارات الكبرى للإخراج .

ولهذا فإن النسبة المئوية للجرعة الكلية لمثل هذه المركبات المعززة في اللبن يكون لها تأثيرها على الصغار (فكما سبق فإن السموم اللييوفيلية لا تخرج بالطرق الكبيرة للإخراج قبل تمثيلها لمركبات أكثر قطبية ولهذا فالسموم اللييوفيلية لها فترة نصف حياة بيولوجية طويلة حتى يمكن توزيعها باللبن وبتراكيز كبيرة ولفترات طويلة . فعلى سبيل المثال في الحالة الثانية من التعاطي والأكثر من ٢٥ % من المركبات الهالوجينية مثل الـ *Polychlorinated biphenyls* (PCBs) وبعض السموم الهالوجينية الأخرى تزال بصفة أولية في لبن الأمهات المرضعة النشطة (Nursing females) .

وظاهرة زيادة السمية للصغار (Intoxication) كنتيجة الرضاعة من أمهات متعرضة للسموم و الملوثات البيئية مثل هكسا كلورو بنزين و الددث و تتراكلورو داى بنزو ديوكسين وكذلك السموم المحبة للدهون (اللييوفيلية) أو بطيئة التمثيل .

٢-١- البيض (Eggs) :

تؤثر العديد من العوامل الفسيولوجية على إزالة السموم في البيض مثلها مثل ما يحدث مع اللبن ولكن الفرق الكبير بينهما هو الانفصال الكبير (discrete) للجزء الليبيدي: الصفار (Yolk) عن البيضة . فالحيوانات البياضة كالديج و الطيور تخرج سمومها في البيض خاصة السموم المحبة للدهون بالإضافة لعنصر الزئبق .

وكقاعدة فإن إزالة السموم الطبية بالبيض تعد كظاهرة انتقالية والتي ربما تتركز أكثر في البياض فأغلب السموم التي تم تتبعها في البيض كانت محبة للدهون ومتركزة في صفار البيض .

والحيوانات البياضة عادة ما تكون أقل قدرة على تكسير السموم عن الثدييات ، لذا فمعرضها للسموم اللييوفيلية المحبة للدهون له تأثير كبير على

الصغار الناتجة من البيض حيث قدرة تراكم (Accumulation) كبيرة و بتركيزات عالية . ويجب التنويه بأن السموم الليبوفيلية تتركز بأكثر الأماكن ليبوفيلية بجسم الأم وتنفرد بنسبة مكافئة لها بصغار البيض خلال فترة تكوينه وقليل من السموم المحبة للدهون مثل مييد الموركس وكذلك مركبات اليفينيل عديد البروم لاتمثل بالطيور لذا لاتخرج في البول أو بالبراز أو بالإفراز الكبدي حيث تخرج أولاً في البيض (الطيور من النوع : Quail) حيث يكون مستوى وجودها بأنسجة الإثث أقل وبمعنوية كبيرة عن الذكور . وعالية فأخراج مثل هذه السموم في البيض له فائدة قليلة للام وأثار خطيرة على صحة وبقاء الصغار الناتجة .

١-٣- الأجنة (Fetus) :

ربما يكون تراكم السموم وإزالتها بواسطة الجنين نتيجة تعرض الأم خلال الحمل (Pregnancy) أو إلى إعادة توزيع المخزون من قبل من أنسجة الأم للجنين النامي عبر المشيمة (Placenta) خلال نشاطها في نقل الأحماض الأمينية والجلوكوز والفيتامينات وبعض الأيونات العضوية والتي يحتاج إليها في تطور الجنين ولكن ربما تلعب دوراً كعائق لانتقال بعض السموم . وتكون إختيارية عائق للمشيمة محدودة بعض الشيء للسموم عالية القطبية فالسموم الليبوفيلية تنتشر خلالها سلباً وتركزها بأنسجة الجنين يكون مماثل لما بالأم . فتتركز السموم الليبوفيلية في كبد الأجنة وأنسجتها الدهنية و الأمعاء (القران) . ولأن عبور السموم الليبوفيلية المحبة للدهون سريع خلال المشيمة وبكلا الاتجاهين فإن الحماية تكون كبيرة للجنين لكبر حجم أنسجة الأم مقارنة بالجنين خاصة الأنسجة الدهنية والكبدية والتي فيها ستجراً المواد الغريبة كالسموم توزيعاً لتخزن أو تخرج . وتعرض الأم للسموم يؤدي لتسمم وسمية الجنين فقد لوحظت ببعض الحوادث تأثيرات تشوهية (Teratogenic) لمادة الثاليدوميد (Thalidomide) والتأثيرات المسرطنة لمركب داي إيثيل ستيل بسترول (Diethyl stil besterol) والزنثيق .

٢- الإزالة عن طريق القناة الغذائية (Alimentary elimination) :

تتوزن جزيئات السموم مع كل السوائل البيولوجية بالجسم خاصة التي تفرز بالقناة الهضمية ومعدل البلازما/السوائل والكمية الصلبة مبن السم والتي يمكن أن ترال بالإفراز تعتمد على عدد من العوامل كدرجة القطيية وحجم الجزيئ ودرجة التأين وحجم السائل وأس تركيز أيون الهيدروجين للسائل البيولوجي :

- فالجهاز الهضمي هو الطريق الأول للتخلص من الملوثات البيئية العنصرية كالسيوم عن طريق مخاط المعدة أو الأمعاء أو عن طريق إخراجها عن طريق الصفراء وهذا الإخراج يعتمد علي حجم الجرعة التي يتم إخراجها بالصفراء فتزداد بزيادة الجرعة ودرجة الحرارة والنوع بالففران عن الأرناب و الكلاب .

- أما الزئبق و هو كسم بروتوبلازمي له قابلية للإمتصاص بالجهاز المعد-معوي لقابليته للإرتباط بمجاميع الكبريت الموجودة في البروتينات .
- ويلاحظ أن الزئبق لا يتركز بالكبد و علي ذلك فإن وجدت تركيزات ضئيلة منه فإنه يتم التخلص منها ببطيء عن طريق الصفراء فقط و يجب الأخذ في الاعتبار أن الكلي تقوم بتركيز الزئبق ثم إخراجها حيث وجد حوالي ٨٥-٩٠ % من الجرعة المعطاة بعد أسبوع من المعاملة تتراكم بالأنيبيب الكلوية خاصة بالأجزاء البعيدة من الأنبيب الملثف الأقرب و الأجزاء المتسعة من عقدة هنلي فقط و ليس في الكبيبات حيث أن ثلثي كمية الزئبق المخزن بالكلي تخرج في البول .

- أما السيلينيوم (Selenium) و البريليوم (Beryllium) فكلاهما سام و يمتص بالقناة المعد معوية (الملوثات البيئية و السموم ..الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها .. للمؤلف أ.د.فتحي عبد العزيز غنفي) و يعد البريليوم هو العنصر الممتص جزئيا في الجهاز المعد معوي و لكنه أكثر إمتصاصا بالرتتين (ديناميكية السموم و الملوثات البيئية و إستجابة الجهاز التنفسي و الدوري لها .. للمؤلف أ.د.فتحي عبد العزيز غنفي) حيث وجد أن ٣٠ % من جرعة السيلينيوم المتطاير يمكن إخراجها مع هواء الزفير بالرئة و جزء يخرج بالبراز في حين معظم الجرعة لهما تفرز بالبول خاصة السيلينيوم .

- أما للرصاص فدرجة إمتصاصه بالجهاز المعد معوي و تختلف تبعا للسر فمعدل الإمتصاص بالبالغين تتراوح بين ٥-١٠ % من الجرعة

الغمية بينما في الأطفال قد تميّص حتى ٥٠ % منها ويتم تخزينه في الكبد والعظام فيتراكم بها لسنوات ويتم إخراجها مع البراز نتيجة التخلص منه مع الصفراء ومروءه مع المخاط المعوي حيث الإخراج الكلوي له نادر .

- فالبنسليين يفرز إيجابيا وبكفاءة بالغدد اللعابية فالإنسان البالغ يفرز ١,٥-٠,٥ لتر/يوم و ٢-٣ لتر عصير معوي و ٣ لتر عصير معدي بالإضافة لسوائل الرئة والبنكرياس وهو ما يقدر كله بحوالي ٢ جالون/يوم ثم يعاد امتصاصها مع ما تحتويه من المواد الغريبة كالسموم .
- كذلك يعد الإفراز عن طريق اللعاب (Saliva) أقل أهمية من حيث الناحية الكمية حيث يعتمد الإفراز لجزيئات السموم منها علي الذوبان في الدهون و إنتشار المواد غير متأينة علاوة على كونه مسار يسودي إلى التهاب تجويف الفم هذا بجانب إذا ما أخذنا في الإعتبار إعادة ابتلاعه (Swallowed) مرة أخرى فيصبح متاح للإمتصاص ثانية بالجهاز الهضمي .
- تفرز بعض مركبات الامونيوم الرباعية إيجابيا بالأمعاء ولكن أغلب السموم تزال بالقناة الغذائية سليما وتعتمد بقوة على العوامل السابقة .
- ونادر ما تزيد تركيز جزيئات السم بالمسائل البيولوجية عن البلازما ويكون حجم المسائل المفرز أكثر من أي عامل يعد للإزالة السلبية للسموم بالقناة وأحجم الإفرازات في القناة الغذائية تكون معقولة إفرازات الرجل تصل ١,٥-٠,٥ لتر/ يوم لعاب و ٢-٣ لتر/يوم عصير معدي و ٣ لتر إفرازات معوية / يوم بالإضافة لإفرازات الرئتين والبنكرياس (٢ جالون / يوم) يعاد امتصاصها بجانب السموم حيث تحمل تركيز منها ويقاح لها الخلط والارتزان مع محتويات العصارة وتخرج مع المواد الغير ممتصة .
- ولقد لوحظ أن أكبر عدد من السموم يفصل من اللعاب مثل المضللات الحيوية كالبنسليين والإستربتوميسين والمخدرات كالافيون والكحوليات والسموم الهالوجينية كاللحدث والديلدرين والسموم الغير عضوية كالزئبق والكلاديوم والامسترونهم واليوربا والسموم الطبيعية النباتية كالنيكوتين .
- وبعض إفرازات القناة الغذائية لها صفات خاصة و التي من مستوى تركيز السموم التي تحتويها ، فالعصير المعدي (أس تركيز أيون هيدروجين حاضني = ١) يحتوى على تركيزات عالية من العقاقير القاعدية وبعض إفرازات القناة التنفسية المحتوية على ليوبورونينات تحتوى على مركبات أكثر ليوفياية وكما سبق فإن الحركة السلمية

لأعلى بواسطة طبقة الخلايا الطلائية الهدبية المبطننة للشعب الهوائية وبمساعدة المخاط ترزى مثل هذه المواد من الشجيرة التنفسية وتقومها للتجريف الفم بعومي فيتلع أغلبها وتزال من خلال مرورها للقناة المعد معوية .

- وليست الأمعاء الدقيقة وحدها المفروزة لأحجام كبيرة من إفرازات القناة الغذائية فمخاطية المعدة و الأمعاء أيضا تلعب دور حرج إن لم يكون أعظم في إزالة العديد من السموم الغير عضوية (كادميوم و الرصاص و الزئبق) حيث يفترض أن خلايا الأمعاء الدقيقة أنها المصدر الأعظم للزئبق في البراز (Fecal mercury) .
- والسموم الليبوفيلية تخرج ببطئ من الأمعاء الدقيقة بألية لم يتم تحديدها بدقة ولكن يفترض إنتشارها سلبيا عبر جدر الأمعاء وتترن مع محتوياتها وتتفصل ببطئ وبمعدل يتحدد بمحتواها وتجديد محتوى جدار الأمعاء المترن وهو ما يحدث مع مييد الكييون (Kopone) ومركب داي فونيل هايدانتون (Diphenyl hydantion) وتترا كلوروداي بنزو ديوكسين .

٣-المسارات الخفية للإزالة (Obsecare routes) :

أي مادة سامة يمكن أن تنتشر إنتشارا سلبيا عبر أغشية الخلية سوف توجد اتزان تركيزي بين مكونات هذه الخلية و البلازما ، فإذا كانت المكونات تخرج و تفرز أو تفقد من الجسم في بعض الأنماط الأخرى وعلية فأي مادة سامة مرافقة سوف يتم إخراجها [العرق -زيت الجلد - الشعر - الزغب (Feathers) - الأظافر - خلايا البشرة المنسلخة (Sloughed cells)] .

فالغدد العرقية (Sweet glands) تخرج عدد كبير من الأيونات المعدنية وعدد قليل من السموم القلبية أما الغدد المائية (Sebaceous glands) بالجلد فتفرز زيوت تحفظ الجلد والشعر طرى ولين وهذا الإفراز الزيتي (الليبوفيلي) هو المسؤول عن إفراز السموم الهالوجينية ونشائية الفينول عديدة الكلور و التي تم تباعها بالشعر (كذلك السيلانيوم والزرنيق والزرنيخ والبرومو بنزين) .

التمثيل المسهل للإفراز (Metabolic Facilitation of excretion) :

العديد من السموم الغريبة مثل أغلب السموم الزراعية كمبيدات الآفات (Pesticides) وخاصة مبيدات الحشائش (Herbicides) وبعض العقاقير (Drugs) و البلاستيكات (Plasticizers) ومؤخرات الاشتعال (Fire retardant) وكماويات صناعية أخرى مثل النواتج الثانوية السامة (By-products) مركبات ليوفيلية جاهزة لامتصاص خاصة خلال الجلد حيث ليوفيليتها تسهل امتصاصها وانتشارها السلبي عبر الأغشية كما أن لها درجة قليلة من الذوبان وبذا تكون الوحيدة المخروجة في البيئات المائية للبول والصفراء مثل تحولها التمثيلي لنواتج أكثر قطبية . وعندما تكون المادة الليوفيلية هي مادة الترشيع الكببي أو لإزالة في الصفراء يكون لها إعادة امتصاص كبيرة فسي الأكاييب البولية أو الأمعاء . أما آثار السموم الليوفيلية الغير متفسرة والتي تنفصل في البول والبراز تمثل توازن سلبي لهذه المركبات بين الأنسجة الكلوية والمعوية ومكوناتها .

وطالما أن مكونات الإفراز الكلوي والمعوي تحدد فإن السموم الغريبة الغير متغيرة (الثابتة) ربما تفرز ببطء وخلال فترة طويلة من الوقت وهذا المعدل السلبي للإزالة والطرح سوف يعتمد على تركيز السم في الأنسجة الكلوية أو المعوية ومعدل الإفراز / النسيج وكلاهما يقل بزيادة الليوفيلية ، فالسموم عالية الليوفيلية عادة ما تتركز بدرجة كبيرة في الأنسجة الدهنية عن الكبدية والكلوية والمعوية .

وتحتوي خلايا الكلية على إنزيمات تتوسط تفاعلات التمثيل الحيوي من النوع الأول والثاني ، كما يحتمل أيضا أن التحولات الحيوية أو أي آليات منشطة تسبب تكوين وسطيات نشطة متفاعلة .

فللخلايا الكلوية آليات وقائية قادرة على كس (Scavenge) الوسطيات المتفاعلة النشطة مثل الجلوتاثيون وإنزيم (Superoxide dismutase) وإنزيم البيرو أوكسيديز . فإذا كانت هذه الآليات الوقائية غير كافية وغير مناسبة فإن الممثلة النشطة المتفاعلة سوف تتفاعل مع السدود الخلوية كالبروتينات والدهون والأحماض الأمينية والنووية .

الباب الخامس عشر

تقيم وظائف الكلى

تقيم وظائف الكلى

يعد النفرون الوحدة الوظيفية للنظام الإخراجي الكلوي البولي و الذي يوجد مئة حوالي مليون نفرون بكل كلية أمية وهي المسؤولة عن أثنان (Homeostasis) الماء و الأليكتروليات الذاتية عن حاجة الجسم و التخلص منها بجانب العديد من فضلات نواتج التمثيل السامة بالجسم (Toxic metabolic waste products) خاصة مركبات اليوريا النيتروجينية و الكرياتين و لهذا فكل سائل الجسم تكون في أثنان ديناميكي مع النظام الدوري .

فأي مركب سام في سائل الجسم ينعكس في تغيرات متممة (Complementary) في سائل بحجرة أخرى بالجسم (Compartment) ثم تنظيم التركيز الإسموزي لبلازما الدم و الذي يؤكد التركيز الإسموزي لكل سائل الجسم و المسمى بالتنظيم الإسموزي (Osmo regulation) حيث يتم بالترشيح أو اختيارية إعادة الامتصاص أو الإفراز المباشر أو آليات تتضمن إفراز هرموني كما سبق .

ويتم تقييم تأثير أي مادة على وظائف الكلى بطرق عديدة تعتمد على درجة تعقيد السؤال المراد الإجابة عليه :

١- فلتحديد ما إذا كان هناك تأثير خطر على وظائف الكلى فإنه يمكن استخدام حيوانات كاملة مخدرة و غير مخدرة تقاس فيها وظائف الكلى في حالة هادئة ثابتة (Steady state) و غير هادئة للتعرف على الإضرار الوظيفية و البيوكيميائية خارج الجسم و أخيرا فإن الدراسات النسيجية (الهستولوجية) و الهستوباثولوجية تقدم كمية لا بأس بها من المعلومات عن سلامة الكلى (Renal integrity) .

٢- كذلك فدراسة التغير في وظائف الكلى لحيوانات سليمة غير مخدرة داخلية في برنامج غذائي كامل و متزن ثم تقاس مجموعة من الاختبارات المترابطة القياسية : كحجم و حامضية البول و إدرار الصوديوم و البوتاسيوم و ظهور السكر و زيادة البروتين في البول و هو ما يوضح العيوب في وظائف الكلى و لزموالية البول (Osmolality) و ترسيبه و هو ما يوضح العجز في وظائف النخاع الكلوي . أو من خلال سحب عينات دم من الذئيل أو العين لتحديد نسبة النيتروجين بالبول أو الدم (BNU) . أو تقدير محتوى الكرياتين في البلازما حيث يدخل الكرياتين في تكوين الكرياتين فوسفات و الذي يلعب دورة في عمليات تقلص العضلي فتتفكك الرابطة

الفوسفاتية الغنية بالطاقة وإنفراد طاقتها الكامنة لتستغل في المجهود العضلي ويتحول إلى كيرياتينين يخرج مع البول . وتبلغ كمية بالمصل ٠,٧ - ١,٥ مللج / ١٠٠ ملل قل حين تكون بالبول ١-٢ جم بالرجال وتكون ٠,٨ - ١,٢ جم بالإناث وتزداد مع التعرض للسموم و الملوثات البيئية والتهاب الكليتين ونقص وظائفها الحيوية وزيادة أكل اللحوم الحمراء .

ويلاحظ أن نسبة الجلوكوز في البول لا يجب أن تتعدى ٠,٠٢ % حيث يصعب تقدير هذه النسبة في الحالة الطبيعية للكائن وذلك لقيام الكبيبات بترشيح الجلوكوز من الدم ومنعة من الوصول للبول فمقدرة الكلية على الترشيح تبلغ ١٦٠-١٨٠ مللج / ١٠٠ ملل دم وعند زيادته عن ذلك لا تتمكن الكلى من الترشيح فتظهر النسبة الزائدة عن هذا في البول وكذلك يكون نفس الموقف عند المسنين حيث تنخفض مقدرة الكلى في الترشيح بتقدم العمر .

ويشكل الجلوكوز في الدم أعلى نسبة للسكريات الموجودة به ويكون مصدرها الوحيد هو عضو الكبد نتيجة تحلل الجليكوجين بلامسة إنزيم الفوسفوريلاز (Phosphorylase) كذلك تزداد نسبة الجلوكوز في البول عند مرضى السكر (التبول السكري) لزيادة حجم الجلوكوز المطروح في البول و الذي قد يبلغ ٥٠٠-٦٠٠ جرام / يوم وهنا يلزمه ظهور أجسام كيتونية نتيجة خلل في عمل عدد الإفراز الداخلي (الإندوكرين : Endocrine) خاصة عند نقص الأنسولين وزيادة إنتاج هرمونات الطبقة القشرية بالغدة الكظرية .

كذلك عند تعرض الكبد للسموم (كالزئبق و أول أكسيد الكربون) حيث يزداد الجلوكوز نتيجة خلل في عملية الجليكوجين أو خلل بالكلية لإضطراب في عملية الترشيح كما سبق : سكر كلوي : (Renal diabetes)

٣- مقدرة الكائن المعرض على التخلص من حمل مركب ما (Load) مثل مركب فينول سلفون فيثالين (PSP) .

٤- تقدير محتوى البروتين الكلى و الألبومين : فالبروتينات من المركبات ذات الجزيئات الكبيرة والمنتشرة توزيعها خلال الجسم ولها سلوكها كمادة ذات تركيب مميز وانتقال خاص وشكل تكويني بنائي هام كالشكل الإنزيمي و الهرموني و الأجسام المضادة وعوامل التجلط . فوظائفه العديدة المتشابهة تجعله ضروريا للحياة فوجوده في مجرى الدم يساعد على ضغط حجم السائل الدوراني علوة على حمله للمواد الغير ذائبة ولهذا يكون جزء من عملها في عدم تنشيط السموم والدفاع ضد المواد الغريبة (Foreign agents)

وإنخفاض مستوى البروتين في الدم وهو ما يسمى بمرض نقص البروتين (Hypoproteinemia) غالبا ما يظهر كنتيجة لفشل الكلية نتيجة التعرض للسموم و الملوثات البيئية المختلفة .

وفي نفس الوقت يعد الألبومين البروتين الغالب في البلازما لمقدرته على نقل الأحماض الدهنية و الإسترويدات الهرمونية و اليلروبين و الكاتيكول أمين وكلها مركبات غير ذائبة في الوسط المائي . وتركيز الألبومين في البلازما يؤثر معنويا في ثبات الضغط الأسموزي كنتيجة لوزنة الجزيئي المنخفض و ارتفاع سعة حملة (High net load) .

ويلاحظ زيادة غير عادية للألبومين مع حدوث الديهدرة (Dehydration) و الزيادة المتتالية في المحتوى البروتيني بالبلازما .

وتتفاعل الروابط الببتيدية في البروتين مع أيون النحاس في الوسط القلوي معطية معقد ذو لون بنفسجي يحدد له أقصى امتصاص عند طول موجي ٥٤٠ نانوميتر في حين الألبومين يتفاعل مع الأشكال الأيونية لمركب البروموكريزول فولفون فيثالين (BCP : Bromo cresol fulfon ohythaline) ويحدث له أقصى امتصاص عند طول موجي قدرة ٦٢٥ نانوميتر .

٥ - تقدير النشاط الأنزيمي لبعض الإنزيمات ذات الوظائف المتفصصة بالكلية كمؤثر لنشاط وظائفها :

١-٥ - تقدير نشاط المالتيز و التريهالوز نكل على تدمير محدد في الإنجيب الأقرب بالكلية .

٢-٥ - أما تقدير نشاط إنزيم الفوسفاتيز القلوي فيحد على تدمير كلوي (Renal & Pre renal damage) .

٣-٥ - تقدير معدل الترشيح الكببي بالحالة الهادئة (المخدرة) مع قياس خلوة من الأنيولين (Inuline clearance) يعطى معلومات عن معدل الترشيح الكببي بصرف النظر عن حالة أيض البروتين .

٤-٥ - كذلك يقاس معدل ترويق البول من خلال قياس نيستروجين الدم و اليوريا لتتبع صليات أيض البروتين .

٥-٥ - أيضا قياس معدل سريان الدم الكلى من خلال قياس معدل سريان البلازما الكلى من خلال استخدام الترويق الكلوي لحمض بارا- أمينو هيبوريك (PAHA) .

٥-٦- قياس قدرة الكلي على إعادة إلتصااص أو الإفراز الإليكترولتي ويتحدد ذلك بالإفراز الجزئي للصوديوم و البوتاسيوم أو اليكربونات و الكلورين .

٥-٧- تقييم النفرون من خلال قدرته على إزالة الإليكترولتيات كتقدير خلوص الماء كدلالة على قدرته على استبعاد معظم الصوديوم من البول .
أو من خلال استخدام تكتيك الثقب الصغير (Micro puncture) وتجميع السوائل الناتجة منه وملاحظة الضغط (للتمييز بين التغيرات الوعائية الدموية و الكبيبة والتي تعقب التسمم) أو تقنية النضح الدوري الدقيق (Micro perfusion)
(كمحاولة متخصصة لتعريف مكان الفعل السام للجزئ السام على النفرون .

٥-٨- الفحص الهستولوجي و الهستوباثولوجي لشرح التغيرات التركيبية كاستجابة للنفرون وتحديد مكان الفعل (موت موضعي - موت موضعي حلمي (Papillary necrosis)) .

مصطلحات

(A)

abasia	عدم القدرة على المشي	agricultural chemicals	المبيدات الزراعية
abdomen	بطن - جوف	air pollution	تلوث الهواء
ablation	إزالة	alimental canal	القناة الغذائية
abnormal living embryo	الجنين الحي المشوه	alkaline phosphatase	الفوسفاتاز القلوي
abscess	خراج	allergic inflammation	تألمج الحساسية
absorption	الامتصاص	allergic reaction test	اختبار تفاعل الحساسية
acaricidal action	قتل الاربى ضد الاسكاروسات	allergic test	اختبار الحساسية
acaricide	مبيد اكثروس	anaphase	طور الانفصال
acceleration of maturation	تسريع النضج	analogue	مماثل
acceptable daily intake (ADI)	الحد اليومي المسموح بتأكله	anamniotic	لاششاء علم
acceptable daily intake for man (ADI)	الحد اليومي المسموح للاكلان بتأكله	anastomosis	جرح مدمج
accidental residues	المخلفات العرضية	anemia	فقر الدم
acetamide	الاسيتاميد	anesthesia	فقدان الحس - تخدير
acidophile	محب الحموضة	anesthetic	يخدر
acidosis	الحمضي (الحموضة)	angioma	ورم وعائي
acting site	موضع التأثير	secretion	غدة الغدية
actinomycetes	الأكثينوميستس	antagonism	التضاد
activated carbon	الكربون المنشط	anthrax	مرض الجذرة الخبيثة
activation	تأثير	antibiotic	مضاد حيوي
active ingredient (a.i.)	مادة فعالة	antibody	الجسم المضاد
acute ingestion	التسمم الحاد عن طريق الفم	antidote	ترياق
acute intoxication	التسمم الحاد	antigen	مواد المضاد
acute necrosis	النخر الموضعي الحاد	antimetabolite	مماثل مضاد للتأثير
acute poisoning	التسمم الحاد	antitumor	مضاد الورم
acute toxicity	سمية الحادة	anus	الشرج
adaptability	التكيف	applicable concentration	التركيز المستعمل
additive	إضافي	application dosage	الجرعة المستخدمة
		applicable disease	مرض مستهدف
		aromatic ring	حلقة عطرية
		arteriosclerosis	تصلب الشرايين
		artery	شريان

adenoma	ورم غدي	asthma	داء الربو
adenitis	التهاب الغدة الدرقية	astria	الفرع - التلج
adipose tissue	نسيج دهني	astony	وعن - منصف
adipositas cordis	التهاب النسيج الدهني	atrophy	الضمور
adrenal cortex	قشرة الكلية	atropine	الأتروپين (منصف التلج)
adrenal gland	غدة فوق الكلية	autointoxication	تسمم ذاتي
adult	بالغ	autonomic nervous system function	وظيفة اللا ارادية للجهاز العصبي
aerobic	هوائي		
agglomerate	تكتل	autopsy	تفريح الجثة
aggregation	التجمع		
agony	الم مبرح (حذ)		
A/G ratio albumin / globulin ratio	نسبة الألبومين للجلوبولين		

(ب)

bacteriostatic action	كبح نمو البكتريا دون قتلها	biotic potential	الاقطار الحيوي
base pair	ازواج القواعد	birth rate	معدل الولادة
behavior pattern	نمط السلوك	birth remarks	ملاحظات المولادة - شاملة
bile	المصراو	bladder	المثانة
bilirubin	البيليروبين	bleeding	الانماء - النزف
bio-active compound	مركب ذو نشاط حيوي	blood urea nitrogen (BUN)	نيتروجين يوريا الدم
bioassay	الفحص الحيوي	biostat	
biochemical examination	الفحص الكيميائي الحيوي	body weight increase	زيادة وزن الجسم
biodegradation	الانهيار الحيوي	bone marrow	نخاع العظام
biological activity	النشاط الحيوي	bradycardia	بطء القلب
biological assay method	طريقة تقييم الحيوي	brain	الدماغ
biological breakdown	الهدم الحيوي	brain stem	ساق الدماغ
biological concentration	التركيز الحيوي	breakdown	التفكك
biological magnification	التضخم الحيوي	bronchitis	الالتهاب الشعبي
biosynthesis	التخليق الحيوي	bronchus	شعبة القصبة الهوائية
biosy		bulla	بثرة
	استئصال نسيج من الجسم الحي للفحص المجهرى	by-product	المنتج الثانوي

(C)

caecum	العمورن الاخير	chromosomal aberration	شذوذ كروموسومي
cancer	السرطان	chronic toxicity	السمية المزمنة
carbamate insecticide	مبيد كارباماتي	cilia	أهداب
carbohydrate metabolism	تدوير الكربوهيدرات	ciliary body	جسم عدسي
carcinogenesis	تكوين السرطان	cirrhosis of the liver	التهيب الكبدي
carcinogenicity	محدث للسرطان (السرطنة)	classification	التصنيف - تصنيف
carcinogens	مواد مبدئة للسرطان (مسرطنة)	clinical symptom	الاعراض السريرية المشخصة
carrier	ناقل حامل	coefficient of selectivity	معامل الاختيارية
cascative agent	عامل متسبب	codominant	شفرة مهيمنة مختلطة
cell fusion	اندماج : مهيول خلوي	collateral effect	تأثير متصاحب
cell infiltration	تسرب خلوي (تسرب ، تسنج)	colon	القولون
central nervous function	وظيفة عصبية مركزية	coma	غيبوبة
central nervous system	الجهاز العصبي المركزي	conception	الحمل
cerebrum (cerebral)	الدماغ	conception rate	معدل الحمل
cervix uteri	عنق الرحم	conditional acceptable daily intake	الحد اليومي المقبول المشروط بكمية
cerebrum absciss	خراج في الدماغ	congestion	احتقان
cerebellum (cerebellar)	الدماغ	conjugation	الاتزان
chemical decomposition	التحلل الكيميائي	constipation	الامساك
chemical injury	التضرر الكيميائي	contact toxicity	السمية للاتمة
chemical regulation	التنظيم الكيميائي	convulsive seizure	نوبة تشنجية
chemosterilant	مسم كيميائي	copulation	الجماع ، التلقيح
chemotherapeutic index	دليل للعلاج الكيميائي	corrosion	تآكل
chlorinated hydrocarbon	هيدروكربونات مكلورة	corrosive poison	سم يحدث التآكل
cholesterol	كوليسترول	cortex	القشرة - الدماغ
cholesterolemia	ارتفاع الكوليسترول في الدم	critical period	الفترة الحرجة
chorion	جدلي المشيمة	cross sensitivity	الحساسية المتشعبة
choroid	شعبي	cumulative effect	التأثير التراكمي
choroid plexus	شعيرة شعيرية	cynosis	ارتداد البشرة
chromosome type	نوع كروموسومي	cyst	حويصلة
chronic intoxication	تسمم مزمن	cystitis	التهاب المثانة
chronic poisoning	التسمم المزمن	cystoma	نوبة المثانة

(D)

dead embryo	الجنين الميت	diffusion	الانتشار
decarboxylation	فقد مجموعة الكربوكسيل	diffusion coefficient	معامل الانتشار
decomposition	التحلل	digestive canal	القناة الهضمية
decomposition product	نتائج التحلل	digestive system	الجهاز الهضمي
defecation	تسقية	diluent	مادة جافة
degeneration	تحلل - فسد	dilution	تخفيف
degradation	تفجير	dilution ratio	معدل التخفيف
degradation product	نتائج التفجير	dimer	مزدوج
degradative pathway	مسار التفجير	diplotene	طور الربط
delayed action	الفعل المتأخر	dissipation	التفاد
deletion	حذف أو شطب	dissociation factor	عامل التفكك
delivery	توزيع	distribution	توزيع
deposit	الترسب - المادة المتخلطة	disturbances of function	اضطرابات وظيفة
deposit distribution	توزيع الترسب	diuretic	مدر للبول
deposit efficiency	كفاءة الاستقرار للترسب	domnancy	سكن
deposition	الاستقرار	dizziness	دوار - دوخة
deposit ratio	معدل الترسب	donator	مانح
depression	خفض - هبوط	dosage	تجرع
derivative	مشتق - مادة ثانوية	doseage-mortality curve	منحنى علاقة الموت بالجرعة
desensitization	منحط الحساسية	doseage-response curve	منحنى الاستجابة مع الجرعة
desorption	الانفراج	dose	الجرعة
detoxication	فقد السمية	driveling	سويولة اللعاب
detoxication method	طريقة إزالة السمية	duodenum	الأمعاء الاثني عشر
detoxication therapy	علاج إزالة السمية	dura mater	الأم الجافية
diabetes mellitus	داء البول السكري	duration of exposure	توالم مدة التعرض
diagnosis	التشخيص	dyspepsia	سوء الهضم
diarrhoea	الإسهال	dysphagia	عسر البلع
diencephalon	الدماغ المتوسط	dyspnea	عسر التنفس

(E)			
ecosystem	النظام البيئي	epithelium	الأنسجة المبطنة (الخلايا)
edema	الاستسقاء	epoxidation	فوق الأكسدة
electric charge	شحنة كهربائية	erosion	تآكل
electro-encephalogram (EEG)	مسودة كهربائية للدماغ	erythrocyte	كثيرة الحمراء
electron transport system	نظام نقل الإلكترونات	esophagus	المريء
electrophoresis	الهجرة الكهربائية	estermac	استيريز (أنزيمات لحلل الإسترات)
elimination	إزالة	estimated dose	الجرعة المستتقة
elution	إزالة - تحريك	eukaryote	ذات نواة حقيقية
embryo	قنطرة الجنين	exacting cause	سبب الجوراح
endocrine gland	الغدة الصماء	excess	مفرزات الجسم (الحرق - البرد)
endometritis	التهاب بطانة الرحم	exotoxin	سم خارجي
endometrium	بطانة الرحم	external residue	المتبقيات الخارجة
endotoxin	سم داخلي المنشأ	external symptom	الأعراض الخارجة
environmental poisoning	التسمم البيئي	extraction	الاستخلاص
environmental contamination (Pollution)	التلوث البيئي	extremely poisonous substance	مادة في غاية السمية
enzyme system	النظام الإنزيمي	extremity	الطرف درجات الحدة
eosinocyte	خلايا الحبة الصلبة باليوسين	extrinsic factor	عامل خارجي - عامل حارضي
epidemiology	علم الأوبئة		

(F)

fatal dose	جرعة مميتة	food chain	سلسلة غذائية
fatty degeneration	تحلل الدهون	Food & Agric. Organiz. : FAO	منظمة الأغذية والزراعة
fatty liver	كبد دهني (السمين)	Food & Drug Administ. : FDA	إدارة الأغذية والدواء
fauna	مجموعة الكائنات الحية		
female	أنثى	food consumption	الاستهلاك الغذائي
fetal membrane	غشاء جنيني	food intake	الغذاء المتناول
fetus	جنين	forced ingestion	عصم لمضغوري
fibrinous	ليف	forward mutation	طفرة متكررة
fibroma	أورم ليفي	fraction	كسرة - جزء
fibrosis	التليف	fungicidal action	قتل ضد الفطريات
final body weight	وزن الجسم النهائي	funal placenta	مشيمة متعلقة
fossy	رشوي		

(G)

gall	صفراء	glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)	جلوتاميك أوكسالو اسيك ترانس آميناز
gall bladder	المسيلة الصفراوية	glutamic pyruvic transaminase (GPT)	جلوتاميك بيرويك ترانس آميناز
gastric irrigation	الغسل المعدى	glycogen	جليكوجين
gastric lavage	غسل معدى	granulocyte	خلية حبيبية
gastritis	التهاب المعدة	granuloma	الورم الحبيبي
gastrointestinal	معد معوى	gray matter	المادة الرمادية
general action	التأثير العام	gross examination	الفحص شاملا
genital organ	عضو تناسلي	growth inhibitor	مبطئ للنمو
genotype	طبيعة التركيب الجينى	growth retardant	مؤخر للنمو
germ-free animal	حيوان لاجراثوس	guinea - pig	خنزير غينيا
gestation period	فترة الحمل		
glomerulonephritis	التهاب الكلى		
glomerulus	الكبيبة		

(H)

haemolysis	تحلل كرات الدم	hydrophilic-lipophil balance	التوازن المائى-الدهنى
half-life interval	نصف فترة الحياة	hydrophilic property	صفات حب الماء
hamster	الهمستر (حيوان من القوارض)	hydrophobic property	صفات حب الدهن
headache	الصداع	hydroxylation	الهيدروكسلة
heart	القلب	hydroxy group	مجموعة الهيدروكسيل
hematocrit (HCT)	راسب دموى (هيماتوكريت) (مسحوق خلوية فى الدم)	hyperemia	احتقان
hematological finding	نتيجة مكشوفات الدم	hyperergy	فرط الحساسية
hemoglobin	هيموجلوبين - خضاب الدم	hyperplasia	فرط التكاثر - فرط الاستساع
hemolysis	تحلل الدم - زوال الخضاب	hypersensitiveness	فرط الحساسية
hemorrhage	نزف دموى	hypertension	فرط التوتر
hepatic function	وظيفة كبدية	hypertrophy	فرط - تضخم
hepatitis	التهاب كبدى	hypoergy	خسف التحول
histopathology	علم أمراض النسيج	hypofunction	خسف التفاعل
hormone	هورمون	hypoglycemic state	حالة نقص سكر الدم
hydrolytase	محلل بىماء (هيدرولازات)	hypotension	انخفاض ضغط الدم
hydrolysis	التحلل المائى		

(I)

icterus	يرقان - صفار	integration	جد
identification	تحريف	intermediate metabolite	نتاج تسليط وسيط
ileum	القولون	internal residue	بقايا داخلية
immediate action	اقتل الفوري	interstitial	خلاى
immunity	مناعة	intestinal flora	البكتات المعوية القلبية
imperfect stage	طور ناقص	intestine	معى
inactivation	تعطيل النشاط	intoxication	لسمام - زيادة السمية
incidence	حدوث - وورد	intrinsic factor	عامل ذاتى
incoordination	عدم التنسيق	inversion	اقلاب
incorporation	اندماج	invertebrate	لا فقارى
induction	تأثير أو فعل	in vitro	خارج الانسجة الحية (فى الانابيب)
insert	دخل	in vitro metabolic activation assay	تقدير النشاط التسليطى خارج الجسم
infiltrate	ارشح - رشح	in vivo	فى الجسم الحي
ingestion	ابتلاع	involution	التكفر
inhibition	تثبيط	ionophores	مستشارك أيونى
injection	حقن	irritable	قابل القلبية (للانفراد)
innocuous	عديم الاذى	isolation	عزل
inorganic pesticide	مبيد غير عضوى	isomer	مشابه
in situ	فى موضعة	isomerization	تلمة
insulin	انسولين	isozyme	شبيه الانزيم
integument	جلد	isothams	نسيج

(J)

jaundice	يرقان	joint action	فعل مشترك
----------	-------	--------------	-----------

(K)

keratin	كيراتين - مادة قرنية	kidney damage	تلف الكلية
ketone bodies	اجسام كيتونية	kidney	كلية

(L)

laboratory test	اختبار معمل	lethal synthesis	تخليق مميت
lacrimation	تدمع	leucocyte	الكرية البيضاء
lamella	صفحة رقيقة	leukemia	لوكميا - ابيضاض الدم
large intestine	الأمعاء الغليظة	leukopenia	نقص كريات الدم البيضاء
larynx	الحنجرة	life cycle	دورة الحياة
latent poisoning	تسمم مخفي	life-span toxicity study	دراسة السمية مدى الحياة
Lay dig	خاتما الويدج	lipid tissue	انسج دهني
LDH=latic dehydrogenase	LDH=لاكتيك ديهيدروجيناز	lipoma	ورم دهني
leakage	التسرب	lipophilic property	صفات الحب للدهون
lesion	خدر	liver	الكبد
lethal concentration	تركيز قاتل	liver cirrhosis	تليف الكبد
lethal dosage	جرعة قاتلة	local action	الفعل الموضعي
lethal dose ٥٠ (LD ٥٠)	الجرعة القاتلة (ج ٥٠)	long-term toxicity test	سمية طويلة الأمد
		lutein cell	خلية الجسم الأصفر
		luteinization	خروج اليربنة من الخلف
		lumber	قلبي

(M)

main cause	السبب الرئيسي	metaplasia	تدمع
main effect	التأثير الرئيسي	methylation	المعالجة بالميثيل - الميثلة
male	ذكر	micelle	تجمعت جزيئية (الميثلة)
malformation	تشوه	microsome	ميكروسوم
malignancy	ورم خبيث	midbrain	للمخاع المتوسط
mammal	ثديي	mild case	حالة معتدلة (غير حادة)
mammary gland	غدة ثديية	minimum detectable amount	أقل كمية يمكن تقديرها
masking	مخاطب	minimum inhibitory concentration (MIC)	أقل تركيز يحدث تأثيرا
maximal dose	الجرعة القصوى	minimum toxic level	أقل مستوى سام
maximum allowable concentration (MAC)	أقصى تركيز مسموح به	misosis	انقسام منصف
maximum no-effect level (MNL)	أقصى مستوى عدم الأثر	misreading	خطأ شفرى
maximum safety level	أقصى حد آمن	mitochondria	ميتوكوندريا (الحويصلات الخلوية)
maximum tolerated dose	أقصى جرعة يمكن تحمّلها	mixture	مخلوط
mediastinum	المنصف	mode of action	طريقة أو كيفية الفعل
medulla	النخاع (قلب)	moderate case	حالة متوسطة
medulla oblongata	النخاع المستطيل	molecular weight	الوزن الجزيئي
medulla spinalis	النخاع الشوكي	monitory	مراقب
medura	النخاع	neotrocity	منبع
		mortality	موت

modura oblongata	القاع المستطيل	motility	حركة
membrane damage	تلفان الغشاء	motoric paralysis	شلل حركي
mesentery	المسرة	nausea	غث
metabolic antagonist	مضاد لتبادل	nausea	الغشاء المخاطي
metabole			
mesoderm	الطبقة المتوسطة	mucous membrane	الغشاء المخاطي
mesentery	المسرة	mutagenesis	التبادل الخلوي تكوين الطفرات
metabolic product	نتاج ليمي (نتاج تسلي)	mutagenic	سبب التحول الخلوي - طفرى
metabolism	التبادل (الأرض)	mutation frequency	مرات التحول
metabolite	نتاج تسلي	mycoplasma	ميكوبلازما
metaplasia	التبادل الكامل (التسب)	myxoma	ورم سفلي

(N)

nausea	غثان - دوار	nervous system	الجهاز العصبي
nerosis	موت موحى - التكرز	neutocyte	خلة متعادلة
necropsy = autopsy	تشریح الجثة بعد الوفاة	no effect level	المنى عدم الاثر
necropsy finding	نتيجة تشریح الجثة	noxious gas	غاز ضار بالصحة
neoplasm	ورم	nucleophilic reaction	تفاعل محب للذرة
nephritis	التهاب الكلية	nuisance threshold	حد الازعاج
nerphrosis	داء الكلى	numb lips	فك الحس

(O)

oral administration	المعاملة عن طريق الفم	ovary	مبيض
oral toxicity	السمية عن طريق الفم (التسمم)	ovalution	التويض
organ affinity	التوافق العضوي	ovicide	مبيد ضد البيض
ostiole	فتحة - ثغرة	oviposition	وضع البيض
ostium	الفتحة	oxidation	الأكسدة
outbreak	الانفجار (إصابة شديدة)	oxidant	مادة مؤكسدة
		ozonosphere	الطبقة الأوزونية

(P)

palpitation	خفقان القلب بسرعة	phenosulfophthalein excretion (PSP)	انغراج القهارل سالفونفثالين
pancreas	بنكرياس		
pancreatitis	التهاب البنكرياس	photolysis	الاحتلال بالضوء
paralysis	شلل	photoreduction	اختزال ضوئي
[parasecretion	فرط الإفراز	photosynthesis	تخليق أو بناء ضوئي
parasympathetic nervous system	الجهاز العصبي الباراسمبثوي	physiological active substance	مادة نشطة
parasympathetic nervous system		pis mater	سوراجيا
			الأم الطنون

الاسم	الاسم العلمي
parenchyma	الأنسجة - أنسجة الحشوية
parent compound	مركب أبوي
paresthesia	تخدير الحس
parturition	ولادة
pathological finding	ظواهر المرضية
pathological physiology	فسيولوجيا الأمراض
penetration	نفاذية
periodicity	دورية
period of half decay	نصف فترة التضاؤل
peripheral nervous system	الجهاز العصبي الطرفي
peritoneal cavity	التجويف البريتوني
peritoneum	البريتون
peritonitis	التهاب البريتون
permissible level	الحد المسموح به
pernicious	خبيث
pesticide pollution	التلوث بالمبيدات
pesticide poisoning	التسمم بالمبيدات
pesticide residue	مخلفات المبيدات
phagocytosis	ابتلاع - بلعمة
pharmacological action	الفعل الدوائي
pharynx	البلعوم
phenobarbital	الفينوباربیتال
phenolsulfonphthalein excretion (PSP)	إخراج الفينول سلفونالين
prolonged action	الفعل طويل الأثر
protoplasmic poison	سم بروتوبلازمي

pinocytosis	التنم
pituitary	نخاعي
placenta	المشيمة
plasma	بلازما
pochyteme	طور تشطري
point mutation	طفرة موضعية
poison	سم
poisoning from agricultural chemicals	التسمم من مبيدات الفز
poisoning mechanism	ميكانيكية التسمم
poisonous substance	مادة سامة
pollution	تلوث
portal vein	وريد بطني
potentiated toxicity	سمية مكثفة
pregnancy rate	معدل الحمل (الحمل)
pregnancy term	نوع الحمل
pregnant	حامل جنين
premature beat	دقة غير كاملة
prenatal method	طريقته قبل الولادة
premutagenic mutation	طفرة جينية ناتجة عن مركب قبل مطفر
preventive effect	تأثير وقائي
primary shock	صدمة أولية
primer effect	تأثير أولي
probable safe intake for man (PSI)	حد الأمان المحتمل عن طريق التناول مع الطعام
proctitis	التهاب المستقيم
proliferation	تكاثر (تكاثر) - تزايد
prostate	غدة البروستاتا
purity	نقاؤه
purulent	مفرح
pus	صديد مفرج
pylorus	قناة المعدة

quadrivalant

Q quick action (Q) رصاص الكتل

فصل السريع

(R)

rabbit	أرنب	reproducibility	تكرار حدوث
radio active material	مادة ذات نشاط إشعاعي	residual	الظاهرة تحت نفس الظروف
rapid action	الفعل السريع	repeat application	مطلبه مكرر
recommended concentration	التركيز الموصى به	residual toxicity	سمية السوائل
rectum	المستقيم	RL ₅₀ = median residue-life	نصف فترة البقاء
recovery	استرجاع	residual effectiveness	الظاهرة الباقية للسوائل
redness	احمرار	residue	مخلفات
red blood cell(RBC)	كرية دموية حمراء	retardation of maturation	تأخير النضج
remedy	علاج أو (نواء)	reverse osmosis	اوسموزية معكوسة
renal cortex	قشرة الكلية	reversible	معكوس (مقابل)
renal tubule	الأنبوب الكلوي	rhesus monkey	أرند هندي صغير
reflex	فعل الانعكاس		

(S)

safety evaluation	تقييم الأمان	safety factor	عامل الأمان
safety margin	حد الأمان	salivary gland	الغدة اللعابية
salivation	الريق (اللعاب)	sclerosis	تصلب الأوعية
sartoly	خافض ضغط	screening	فحص جماعي (اختبارات التمييز)
scolliosis	الحنك (الزور)	selective absorption	الامتصاص الانتقائي
secretion	فراز	selective toxicity	سمية انتقائية (مختصة)
secure toxic level	حد السمية الآمن	sensitization	استحساس
sensitivity	حساسية	serum	صل
serous	مصلية	side-effect	تأثير جانبي
shape	شكل	single active ingredient	مادة فعالة مفردة
short-term toxicity test	اختبار السمية على المدى القصير	sit of action	مكان التأثير
significant difference	اختلاف معنوي	skeletal muscle	عضلة هيكلية
sinusitis	جيوب	skin irritation	هياج الجلد
size	حجم	small intestine	الأمعاء الدقيقة
skin	الجلد	solubility	الذوبان
slow action	فعل بطيء	solution	محلول
smooth muscle	عضلة ناعمة (مساواة)	somatic	جسمي
solubilization	الذوبان	somatic nervous system	الجهاز العصبي الجسدي
solvent	مذيب	specific activity	النشاط النوعي
species difference	اختلاف الأنواع	specified poisonous substance	مادة ذات سمية محددة
species antagonist	مضاد نوعي		

sphincter	العضلة العاصرة
spinal cord	الحبل الشوكي
splenitis	التهاب الطحال
sputum	بصاق
stability	ثبات
starvation	تجويع (الجوع)
steric hindrance	اعاقة تآكريد (تفاعلية)
sterility	الطم
stillbirth	ولادة جنين ميت
stomach	معدة
strain	سلائه
stroma	السد (تدريج ضخم)
spermary	منوي
sub-acute toxicity	سمية تحت حادة
subcutaneous injection (s.c.)	حقن تحت الجلد
suckling period	فترة الرضاعة
surface active agent	مادة ذات نشاط سطحي
survival time	فترة بقاء
susceptibility	الحساسية
synapse	تصلب
synergism	تثبيط
systemic action	الفعل الجهازي
systemic effect	تأثير الجهازى

spontaneous revertant	لورناد لحظى
standard substance	مادة قياسية
stasis	الركود الدموى أو المعوى
stimulation	تأثيره (تحفيز)
stomach poison	سم معوى
stripping-extracting operation	عملية الاستخلاص
steric hindrance	اعاقة تفاعلية
structure-selective toxicity	السمية الاختيارية وعلاقتها بالتركيب الكيميائى
spermatoid	المنطفة
sub-chronic toxicity	سمية تحت مزمنة
substrate	مادة تفاعل
suppuration	تقيح
suprarenal	غرى الكلية
surface tension	الجذب السطحي
surviving animal	حيوان حى
swelling	انتفاخ
syndrome	المتلازمة (ظهور)
	أعراض مرضية فى أى وقت
synergist	مادة مثبطة
systemic insecticide	مبيد حشرى جهازى

(T)

target organ	هدف
telophase	مرحلة انطالية
temporary acceptable	أحد ايامى الموقت
temporary action	الفعل الومى
teratogenic	مادة محدثة للتشوهات الخلقية
teratogenicity	ظاهرة التشوهات الخلقية (المسببة)
terminal body weight	وزن الجسم الجاهى
terminal residue	كمية المخلفات النهائية
test substance	مادة اختبار
testis	خصية
therapeutical	علاجى (دوائى)
therapeutic effect	تأثير علاجى

tolerance of pesticide residue	تحمل مخلفات المبيدات
tolerance level	معتوى التحمل
tonic and clonic convulsion	تشنجات تونزنية و تونزلية
tonus	توتر
toxicant	سم
toxic dose	جرعة سامة
toxic group	مجموعة سامة
toxicity	السمية
toxicology	علم دراسة السموم
toxic symptom	أعراض التسمم

thrombocyte	خلية لتجلط	toxin	سم (تركسين)
thrombosis	تجلط	toxoid	تركسيد (سم قوى)
thymus	الغدة الصغرى المسماة (الثيموسية)	transduction	الانتقال بالمرضى
thyroid	درقي	transformation	تحول
thyroid gland	الغدة الدرعية	transport	نقل
time-mortality curve	منحنى العلاقة بين الموت والزمن	tremor	ارتعاش (ارتجاف)
tissue culture	زراعة الأنسجة	tumor	ورم
tolerance	تحمل		

(U)

ulcer	قرحة	uremia	بروانية الدم
ulcerous perforation	قرحة نافذة	urethra	مجرى البول
ultraviolet light	الاشعة فوق البنفسجية	urinary bladder	مثانة بولية
ultimate carcinogen	المسبب النهائي للسرطان	urinary system	الجهاز البولي
unintentional residue	مخلفات عرضية	urinalysis	تحليل البول
untoward effect	تأثير مقلق	urobilinogen	مكون الصفراء
		uterus	الرحم

(V)

vacuolation	تجويف (تكوين فجوات)	visual cortex	قشرة بصرية
vaginal plug	سدادة مهبلية	vena cava	الوريد الأجوف
vas deferens	وعاء نقي	vesicle	حويصلة
vegetative nervous system	جهاز عصبي لا إرادي	vital reaction	فاعل حيوي
vein	وردة	volatility	تطاير
		vomiting	تقيؤ

(W)

warm-blood animal	حيوان من ذوات الدم الحار	wettability	قابلية التبلل
water pollutant pesticide	مبيد ملوث للماء	wetting agent	مادة مبللة
water pollution	تلوث الماء	white blood cell	كرية دموية بيضاء
		white matter	المادة البيضاء

(Z)

zero tolerance	صفر الأمان	zygotene	مرحلة التزاوج
----------------	------------	----------	---------------

المراجع

المراجع العربية

الملوثات البيئية و السموم

الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها
أ.د. فتحى عبد العزيز عفيفي
دار الفجر للنشر و التوزيع

ديناميكية السموم والملوثات البيئية

و إستجابة الجهاز التنفسي والدوري لها
أ.د. فتحى عبد العزيز عفيفي
دار الفجر للنشر و التوزيع

التلوث البيئي والسموم

الديناميكية وإستجابة الجهاز العصبي لهما
أ.د. فتحى عبد العزيز عفيفي
دار الفجر للنشر و التوزيع

أسس علم السموم

أ.د. فتحى عبد العزيز عفيفي
دار الفجر للنشر و التوزيع

REFERENCES

- Brown, Vernon K. (1988) *Acute and Sub acute Toxicology*.
Edward Arnold, London, v+125 Pages.
- Burck, K.T.Liu and J.W. Larrick (1988): *Oncogenes, an
Introduction to the Concept of Carcinogenes*.
Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Casarett and Doull's (1996): *Toxicology : The Basic Science of
Poisons*, 4th Edition. Pergmon Press, New
York XIII v+1033 pages
- Casida, J.E. (1963) *Mode of Action of Carbamates*.
Ann Rev. Entomol, 8,39-58.
- Cohen, M.G. (Ed). (1986): *Target Organ Toxicity Vol. I
and II* CRC Press Inc. Boca Raton, Florida.
- Cooper, C.S. and P.L.Grover (Eds)1990: *Chemical
Carcinogenesis and Mutagenesis (Vols I &
II)*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Cremlyn ,R.(1979) : *Pesticides ,Preparation , and Mode of
Action* . John Wiely and Sons Chichester.
New York. Brisbane. Toronto.
- Du Bois, K.P. and Geiling, E.M.K. (1959) *Text book of
Toxicology*. Oxford University Press, Oxford,
302 PP.
- Doll,R. and R. Peto.(1981): *The causes of cancer*.
Oxford University Press, New York.

Edwards, C.A.(1973) **Persistent Pesticides in the Environment**, CBC Press. London, 170 PP.

Fest C. and Schmidt ,K.J. (1973) : **The Chemistry of Organophosphorus Pesticides , Reactivity , Synthesis , Mode of Action ,Toxicology**
Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin.

Pathology Glaister, J.R. (1986): **Principles of Toxicological**
Taylor and Francis London/Philadelphia.

Haley, T.J. and W.O. Berndt (Eds). (1987): **Handbook of Toxicology**. Hemisphere, Washington, D.C.

Hammett, L.P. (1970): **Physical Organic Chemistry**,
Mc Graw-Hill, New York.

Hansch, C. and A.Leo. (1979): **Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology**. Wiley, New York.

Hathcock, J.N.(1982) **Nutritional toxicology**.
Academic Press, New York.

Halery, T.J. and Berndt, W.O. (1987) **Handbook of Toxicology**.Hemisphere Publishing
Cororation ,Washington, 157 pp .

Haque, R. and Freed, V. (1975) **Environment dynamics of pesticides**. Plenum press, New York and London, 365pp.

Hayes, W.S. (1975) **Toxicology of pesticides**,
Williams & Wilkins Company, 573 pp.

Hayes, A.W. (1989) **principles and methods of toxicology**, 2nd Ed. Raven press, New York.

- Hayes, J.D., pickett, C.B. and Mantle, T.J. (1990)**
Glutathione- S-Transferase and Drug
Resistance, Taylor and Francis, London.
- Heath, D.F. (1961) Organophosphorus poisons .**
Anticholinesterases and Related
Compounds. Pergmon press. Oxford, 403 pp.
- Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) A Text book of**
modern toxicology. Elsevier Science
Publishers, New York.
- Hodgson, E. and Levi, P.E. (1994) Introduction to**
biochemical toxicology. Appleton & Lange,
Norwalk, Connecticut.
- Kato, R., Estabrook, R.W. and Cayen, M.N. (1989)**
Xenobiotic metabolism And Disposition.
Taylor and Francis, London.
- Keith Snell and B. Mullock(1987): Biochemical**
toxicology: a practical approach. IRL Press
Limited, Oxford England, xv+ 286 pages.
- Kenneth A. Hassall (1987): The Chemistry Of Pesticides**
Their Metabolism , Mode of Action and Uses
in Crop Protection
English Language Book Society /
Macmillan
- Loomis, T.A. (1974) Essentials of Toxicology. 2 nd**
Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Matsumura, F. (1975): Toxicology of Insecticides.**
Plenum Press, New York, 615 pp.
- Matteis, F. and E.A. Lock (Eds).(1987): Selectivity**
and molecular mechanisms of toxicology. The
Mac Millan Press Ltd, Hampshire and
London.

- Matthews, John C. (1993): Fundamentals of receptor, enzyme and transport Kinetics. CRC Press, Boce Raton, 167 pages.
- Moriarty, F. (1998): Ecotoxicology: the study of Pollutants in ecosystems, 2 nd Edition. Academic Press, London, 289 Pages.
- Negherbon, W.O. (1959) Hand book of Toxicology. VOL III. Insecticides, Saunders, Philadelphia, pennsy Lvania, 854 pp.
- O'Brien R.D. (1960) Toxic Phosphorus esters., Academic Press, New york, 434 pp.
- O'Brien R.D. (1967) Insecticides action and Metabolism. Academic Press, New York and London.
- O'Brien (1970) Biochemical Toxicology of Insecticides. Academic Press, New York.
- Ramade, F. translated by L.J.M. Hodgson. (1987): Ecotoxicology. John Wiley & Sons, London, x+ 262 Pages.
- Richardson, M. (Ed). (1986): Toxic Hazard Assessment of Chemicals. Royal Society of Chemistry , London.
- Roger Eckert and David Randall (1983) : Animal Physiology , Mechanisms and Adaptations W.H.Freeman and Company ,San Francisco.
- Shepard, H.H. (1951): the Chemistry and action of Insecticides, Mc Grawhill Co., Inc., New York, Toronto, London.
- Stewart, C.P. and Stolman, A. (1960) Toxicology :

Mechanisms and analytical methods.
Academic Press, New York.

Timbrel, J.A. Introduction to toxicology. 1989
Taylor & Francis, London/Washington.

Wayne G.Landis and Ming-Ho Yu (1995) Introduction
to Environmental Toxicology. Lewis
Publishers, CRC Press. 328PP.

Williams, R.T. (1959) Detoxication Mechanisms.
Wiley. New York, 796 PP.

Wilkinson, C.F. (1976) Insecticide Biochemistry and
Physiology. Plenum Press, New York.

من الكتاب

يرغب أن تتضمن أرونة تغطية للموضوعات التامة وسهولة الوصول إليها وإثبات
هذه السموم والملوثات البيئية عليه، كذلك التسمية والنقل الشبكي والانتقال عبرها وسهولة
التفاهل والتفاهل لها.

كما تتضمن أرونة السموم والملوثات البيئية البظفرة والتمويه والسرطنة وكيفية تكوين
الطفرات والتغيرات والسرطانات.

كذلك تعرض الكتاب للإخراج بصورة والتفاهل والامتصاص للسموم والملوثات بالناطق
البيئية المختلفة للجهاز البولي واستجابة الكلى لها وطرق التخلص منها ومن متبقيات
ثم تصميم لوظائف الكلى المعرضة لها.

ويعد هذا الكتاب من الكتب الوحيدة التي تتألف مثل هذه الموضوعات باللغة العربية
والتي تقتصر إليها المكتبة العربية.

«والله ولي التوفيق»

الناشر

عبد الحى أحمد فؤاد

صدر أيضا للناشر

- ❖ الملوثات البيئية والسموم الديناميكية، واستجابة الجهاز الهضمي لها . د. فتحى عفيفى
- ❖ التلوث البيئي والسموم الديناميكية واستجابة الجهاز العصبي لها . د. فتحى عفيفى
- ❖ ديناميكية السموم والملوثات البيئية واستجابة الجهاز التنفسي والدورى لها . د. فتحى عفيفى
- ❖ أسس علم السموم . د. فتحى عفيفى
- ❖ أسس التحليل الدقيق لمتبقيات السموم فى مكونات النظام البيئى . د. فتحى عفيفى
- ❖ الملوثات الكيميائية للبيئة . د. جمال عويس
- ❖ التلوث وحماية البيئة - قضايا البيئة من منظور إسلامى . د. منير حجاب

دار الصجر للنشر والتوزيع

4 شارع هاشم الأشقر . النهضة الجديدة . القاهرة.

تليفون: 2944119 فاكس: 2944094